

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

Фізико-математичний факультет

Кафедра загальної фізики та фізики твердого тіла

«На правах рукопису»
УДК 004.942

До захисту допущено:

Завідувач кафедри

_____ Віталій КОТОВСЬКИЙ

«__» _____ 20__ р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

**за освітньо-науковою програмою «Комп'ютерне моделювання
фізичних процесів»**

зі спеціальності 104 «Фізика та астрономія»

на тему: «Моделювання процесів в колонці неокортексу»

Виконав (-ла):

студент (-ка) VI курсу, групи ОФ-81мн

Гуля Назарій Сергійович _____

Керівник:

проф., д. ф.-м. наук

Горшков В'ячеслав Миколайович _____

Рецензент:

проф., д. ф.-м. наук

Решетняк Сергій Олександрович _____

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних посилань.
Студент (-ка) _____

Київ – 2020 року

АНОТАЦІЯ
ДО ЗВІТУ З МАГІСТЕРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ
СТУДЕНТА ФМФ, 2 КУРСУ МАГІСТЕРСЬКОГО РІВНЯ ГР. ОФ-81мн
Гулі Назарія Сергійовича

На тему: «Моделювання процесів в колонці неокортексу»

Науковий керівник: доктор фізико-математичних наук, професор Горшков В'ячеслав Миколайович.

Актуальність: актуальність дослідження процесів в неокортексі є затребуваною темою в нейробіології, для кращого розуміння процесів які дозволяють людині мислити, та в комп'ютерних науках, в якості основи для машинного інтелекту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами кафедри: тема роботи відповідає пріоритетному науковому напрямку кафедри загальної фізики та фізики твердого тіла – «Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави».

Об'єкт дослідження: реконструкція неокортикальної колонки в зменшеному масштабі.

Предмет дослідження: процеси в реконструйованій неокортикальній колонці меншого масштабу.

Мета роботи: відтворити в зменшених масштабах реконструйовану неокортикальну колонку та перевірити її валідність.

Методи дослідження: основні експериментальні результати роботи одержано за допомогою сучасного методу дослідження - комп'ютерного моделювання.

Відомості про обсяг звіту, кількість ілюстрацій, таблиць, додатків і літературних найменувань за переліком використаних: звіт складається вступу, основної частини (три розділи), висновків, список використаних джерел (11 найменування); містить 40 рисунків. Повний обсяг звіту – 82 сторінки.

Мета індивідуального завдання, використані методи та отримані результати: метою індивідуального завдання є змоделювати неокортикальну колонку в зменшеному масштабі, та дослідити й завалідувати порівнявши патерни активності зі статтею [1] коректність моделі.

Висновок: моделювати валідну неокортикальну колонку можна в зменшеному масштабі.

Перелік ключових слів (не більше 20): комп'ютерне моделювання, неокортекс, мозок, Blue Brain Project, Python, синхронна активність, зменшений масштаб, реконструкція неокортикальної колонки

Підпис керівника _____

SUMMARY
TO THE REPORT TO MASTER'S DISSERTATION
 STUDENT OF FMF, 2 COURSE OF THE MASTER LEVEL, GR. OF-81mn
Gulya Nazariy

On the topic: “Modeling of processes in a neocortex column”

Scientific supervisor: Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor Vyacheslav Mykolayovych Gorshkov.

Topicality: the relevance of the research of processes in the neocortex is in demand in neurobiology for a better understanding of the processes that allow a person to think, medicine for the manufacture of various drugs, and computer science as the basis for machine intelligence.

Relationship of work with scientific programs, plans, themes cathedra: the theme of the work corresponds to the priority scientific direction of the Department of General Physics and Solid State Physics - "Fundamental scientific researches on the most important problems of development of scientific and technical, socio-economic, human potential for ensuring the competitiveness of Ukraine in the world and sustainable development of society and the state."

Object of research: reconstruction of a neocortical column on a reduced scale.

Subject of research: processes in a reconstructed neocortical column of a smaller scale.

Purpose of work: reproduce on a reduced scale the reconstructed neocortical column and verify its validity.

Research methods: the main experimental results of the work were obtained using a modern research method - computer simulation.

Information about the volume of the report, the number of illustrations, tables, applications and literary names in the list of used ones: the report consists of an introduction, the main part (three sections), conclusions, the list of sources used (11 items) contains 40 figures. The full report is 80 pages.

The purpose of the individual task, the methods used and the results obtained: the purpose of the individual task is to model a neocortical column on a smaller scale, and to investigate and validating by comparing the patterns of activity with the article [1] the correctness of the model.

Conclusion: can reconstruct a valid neocortical column on a reduced scale

Keyword list (no more than 20): brain, computer simulation, neocortex, Blue Brain Project, Python, synchronous activity, smaller scale, reconstruction neocortical column

Signature of the head _____

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

Фізико-математичний факультет

Кафедра загальної фізики та фізики твердого тіла

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 104 «Фізика та астрономія»

Освітньо-наукова програма «Комп'ютерне моделювання фізичних процесів»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Віталій КОТОВСЬКИЙ

«__» _____ 20__ р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту**

Гуля Назарій Сергійович

1. Тема дисертації «Моделювання процесів в колонці неокортексу», науковий керівник дисертації проф., д. ф.-м. наук Горшков В'ячеслав Миколайович, затверджені наказом по університету від «17» 03 2020 р. № 891-с
2. Термін подання студентом дисертації _____
3. Об'єкт дослідження: реконструкція колонки в зменшеному масштабі.
4. Предмет дослідження: процеси в реконструкції колонки зменшеного масштабу.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити: ознайомитися з результатами проекту Blue Brain, розробити алгоритм для реконструкції колонки в зменшеному масштабі на основі даних проекту Blue Brain, запустити симуляцію в хмарі Google Cloud, проаналізувати результати симуляції.
6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: «Пошаровий розподіл нейронів в реконструкції», «Співвідношення збуджуючих та гальмівних синапсів на один m-тип», «Растерограма нейронів під час синхронної активності», «Гістограма нейронів», «Гістограма патерну активності нейронів».

7. Орієнтовний перелік публікацій: стаття на тему «Зависимые признаки для деревьев решений и метод работы с ними» до XXI міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Інноваційні вектори розвитку сучасних наукових досліджень» 4 листопада 2019 року.

8. Консультанти розділів дисертації*

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

9. Дата видачі завдання 03.09.2019 _____

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Проходження інструктажу з техніки безпеки та охорони праці.	02.09.2019 - 03.09.2019	Виконано
2	Ознайомлення з місцем роботи	04.09.2019 - 06.09.2019	Виконано
3	Вивчення літературних джерел, складання огляду літератури	09.09.2019 - 29.10.2019	Виконано
4	Формування плану публікацій по темі МД або документів по впровадженню (лист з підприємства або подання проекту впровадження в КПП ім. Ігоря Сікорського)	29.10.2019 - 04.11.2019	Виконано
5	Пошук і добір фактичних матеріалів, їх групування	04.11.2019 - 02.12.2019	Виконано
6	Наукові дослідження за темою МД	02.12.2019 - 03.02.2020	Виконано
7	Проходження науково-дослідної практики	03.02.2020 - 17.03.2020	Виконано
8	Складання заліку з науково-дослідної практики	16.03.2020	Виконано
9	Аналіз отриманих результатів	17.03.2020 - 31.03.2020	Виконано
10	Підготовка розділів МД на основі отриманих даних по темі МД	31.03.2020 - 20.04.2020	Виконано
11	Підготовка звіту з МД та оформлення презентацій до захисту	20.04.2020 - 30.04.2020	Виконано
12	Надання роботи на перевірку керівнику МД	01.05.2020	Виконано

* Якщо визначені консультанти. Консультантом не може бути зазначено наукового керівника магістерської дисертації.

13	Перевірка МД на плагіат	2.05.2020	Виконано
14	Отримання відгуку від керівника МД	10.05.2020	Виконано
15	Подання МД на рецензію	12.05.2020	Виконано
16	Здача МД на нормо-контроль (додержання вимог до оформлення МД)	12.05.2020	Виконано
17	Відсилення анотації МД на сайт кафедри загальної фізики та ФТТ	10.05.2020	Виконано
18	Попередній захист МД	13.05.2020	Виконано
19	Виправлення матеріалу МД згідно з зауваженнями комісії на попередньому захисті	13.05.2020 – 21.05.2020	Виконано
20	Здача МД (друкований та електронний варіанти), Відгуку та Рецензії на кафедру загальної фізики та ФТТ	20.05.2020	Виконано
21	Остаточний захист МД	22.05.2020	Виконано
	Відсилення матеріалів МД у бібліотеку КПІ ім. Ігоря Сікорського та сайт кафедри загальної фізики та ФТТ	22.05.2020	Виконано

Студент

Гуля Назарій Сергійович

Науковий керівник

Горшков В'ячеслав Миколайович

РЕФЕРАТ

Актуальність теми дослідження процесів в неокортексі є затребуваною темою в нейробіології, для кращого розуміння процесів які дозволяють людині мислити, та в комп'ютерних науках в якості основи для машинного інтелекту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами тема роботи відповідає пріоритетному науковому напрямку кафедри загальної фізики та фізики твердого тіла – «Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави».

Об'єкт дослідження реконструкція колонки неокортексу в зменшеному масштабі.

Предмет дослідження процеси в реконструйованій неокортикальній колонці меншого масштабу.

Мета роботи відтворити в зменшених масштабах реконструйовану неокортикальну колонку та перевірити її валідність.

Методи дослідження основні експериментальні результати роботи одержано за допомогою сучасного методу дослідження - комп'ютерного моделювання.

Задачі дослідження ознайомитися з результатами проекту Blue Brain, розробити алгоритм для реконструкції колонки в зменшеному масштабі на основі даних проекту Blue Brain, запустити симуляцію в хмарі Google Cloud, проаналізувати результати симуляції.

Наукова новизна одержаних результатів перша в світі реконструкція в зменшеному масштабі яка відтворює патерн активності, який спостерігається в звичайному масштабі.

Ключові слова комп'ютерне моделювання, неокортекс, мозок, Blue Brain Project, Python, синхронна активність, зменшений масштаб, реконструкція неокортикальної колонки

В роботі наведено: використаної літератури - 11 , сторінок: - 82 , рисунків - 40 ,
таблиць - 0,

ABSTRACT

Actuality of theme Research of processes in the neocortex is a popular topic in neurobiology, for a better understanding of the processes that allow a person to think, and in computer science as a basis for machine intelligence.

Relationship of work with scientific programs, plans, themes the theme of the work corresponds to the priority scientific direction of the Department of General Physics and Solid State Physics - "Fundamental scientific researches on the most important problems of development of scientific and technical, socio-economic, human potential for ensuring the competitiveness of Ukraine in the world and sustainable development of society and the state."

Object of research reconstruction of the neocortex column on a reduced scale.

Subject of research processes in the reconstructed neocortical column of smaller scale.

Purpose of work reproduce on a reduced scale the reconstructed neocortical column and check its validity.

Research methods the main experimental results of the work were obtained with the help of a modern research method - computer modeling.

Tasks of research to get acquainted with the results of the Blue Brain project, to develop an algorithm for the reconstruction of the column on a reduced scale based on data from the Blue Brain project, run a simulation in the Google Cloud cloud, analyze the simulation results.

Scientific novelty of the results the world's first small-scale reconstruction that reproduces the pattern of activity observed on a normal scale.

Keywords computer simulation, neocortex, brain, Blue Brain Project, Python, synchronous activity, scaled, neocortical column reconstruction

The article contains: used literature - 11, pages: - 82, pictures - 40.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	14
РОЗДІЛ 1. НЕЙРОБІОЛОГІЯ.....	16
1.1 Мозок	16
1.1.1 Менінгеальні шари	16
1.1.2 Структура мозку	17
1.1.3 Ромбоподібний мозок й його функції.....	18
1.1.4 Середній мозок й його функції	19
1.1.5 Проміжний мозок й його функції	20
1.1.6 Кінцевий мозок й його функції	23
1.2 Кора головного мозку	24
1.2.1 Шари неокортексу	25
1.2.2 Кортикальна колонка	27
Висновок до 1-го розділу	29
РОЗДІЛ 2. ФУНКЦІОНАЛЬНА ОДИНИЦЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ.....	30
2.1 Нейрон	30
2.1.1 Типи нейронів	31
2.1.2 Структура нейрона	32
2.1.3 Іонні канал.....	34
2.1.5 Рівноважний потенціал іона	35
2.1.6 Потенціал дії	36
2.1.7 Модель Ходжкіна-Хакслі	38
2.2 Синапс	43
2.2.1 Збуджуючий постсинаптичний потенціал	45
2.2.2 Гальмівний постсинаптичний потенціал	46
2.2.3 Синаптична пластичність	50
2.3 Дендрит.....	53
2.3.1 Кабельна теорія дендритів.....	53
2.3.2 Рівняння кабелю для пасивного дендриту	55
2.3.3 Стаціонарне рішення рівняння кабелю	56
2.4 Аксон	59
2.4.1 Немієлінізований аксон	61
2.4.2 Мієлінізований аксон.....	62
2.5 Компартментальні моделі.....	63
2.5.1 Приклад компартментальної пірамідальної клітини	64
Висновок до 2-го розділу	68
РОЗДІЛ 3. МОДЕЛЮВАННЯ КОЛОНКИ НЕОКОРТЕКСУ	69

3.1 NEURON	69
3.2 Проект Blue Brain	70
3.3 Реконструкція в зменшеному масштабі	71
3.3.1 Підготовка до симуляції	71
3.3.2 Результати симуляція ВВР	76
3.3.3 Результати симуляції в зменшеному масштабі	78
Висновок до 3-го розділу	84
ВИСНОВОК	85
СПИСОК ВИКОРИСТАННОЇ ЛІТЕРАТУРИ	86

ВСТУП

Через експеримент, теорію або симуляцію можна отримати нові знання в нейробіології й в науковій сфері. Експериментальний підхід - це основоположний підхід з якого й почалась наука. З точки зору нейробіології в експериментальному підході ви можете спостерігати що відбувається в здоровому або хворому мозку - починаючи від генів, закінчуючи психічною поведінкою. Теоретичний підхід - це підхід який дозволяє будувати гіпотези. В теоретичній нейробіології такий підхід дозволяє описувати експериментальні дані, робити передбачення результатів експериментів. Частиною теоретичної нейробіології є обчислювальна нейробіологія, яка дозволяє будувати мінімальні, прості моделі які пояснюють та відтворюють результати експериментів. Ідея обчислювальної нейробіології складається в тому що, якщо ви коректно пояснюєте явище найпростішим способом, то ви маєте глибоке розуміння того, що відбувається.

Симуляція в нейробіології це підхід який дозволяє об'єднати теорію та експеримент взявши до уваги всі дані, знання які є, а якщо в якійсь області їх недостатньо, то симуляція допомагає заповнити пробіли.

У мозку людини присутні 100 мільярдів нейронів, на кожен нейрон припадає до 10000 синапсів від інших нейронів. Охопити всі процеси які відбувається між такою кількістю нейронів можна лише за допомогою моделювання. Симуляція в нейробіології це єдиний підхід який дозволить остаточно зрозуміти мозок.

Піонерами в нейробіологічному моделюванні є команда проекту Blue Brain, які в 2015 році представили перші результати моделювання соматосенсорної кори мозку щура[1]. Для проведення моделювання вони використовували суперкомп'ютер Blue Gene з 16384 ядрами, та 100000 Гб дискового простору.

В даній дисертації, на основі роботи команди проекту Blue Brain, досліджується можливість в зменшеному масштабі змодельовати кору. Вважаю що тема є актуальною, адже якщо в зменшеному масштабі можна буде відтворити поведінку, яку спостерігали в роботі [1], то це допоможе в створенні штучного інтелекту та дасть можливість більшій кількості людей, з меншими обчислювальними потужностями, моделювати необхідні процеси.

РОЗДІЛ 1. НЕЙРОБІОЛОГІЯ

1.1 Мозок

Головний мозок - головний орган центральної нервової системи. За допомогою синаптичних зв'язків, нейрони формують складні електричні імпульси, які контролюють діяльність всього організму. Незважаючи на значний прогрес у вивченні головного мозку в останні роки, багато що в його роботі досі залишається загадкою. Функціонування окремих клітин досить добре пояснено, проте розуміння того, як в результаті взаємодії мільйонів нейронів мозок функціонує як ціле, є лише в дуже спрощеному вигляді і вимагає подальших глибоких досліджень.

1.1.1 Менінгеальні шари

Це три шари (Рис. 1.1), що лежать під черепом й захищають мозок. Зовнішня мембрана – тверда оболонка *dura mater*, що забезпечує найсильніший захист мозку під черепом. Павутинна оболонка *arachnoid* прикріплена до твердої оболонки шаром спинномозкової рідини, що заповнює підпавутинний простір *subarachnoid space* під павутинною оболонкою. Внизу підпавутинного простору є тонка оболонка *pia mater* яка щільно огортає мозок і запобігає витіканню спинномозкової рідини. Артерії та вени в твердій оболонці, та в підпавутинному просторі приносять кров до мозку та серця, і ця кров розподіляється по капілярах в тонкій оболонці.

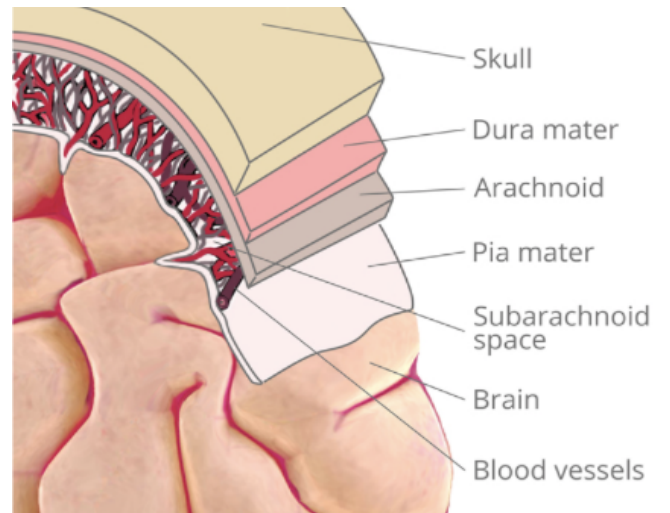


Рисунок 1.1 - менінгеальні шари

1.1.2 Структура мозку

Ембріональний розвиток мозку є одним з ключів до розуміння його будови і функцій. Головний мозок розвивається з ростральної частини нервової трубки. Ембріогенез мозку проходить через кілька стадій:

- Стадія трьох мозкових міхурів - у людини на початку четвертого тижня внутрішньоутробного розвитку ростральний кінець нервової трубки формує три міхура: ромбоподібний мозок, середній мозок, передній мозок.
- Стадія п'яти мозкових міхурів - у людини на початку дев'ятого тижня внутрішньоутробного розвитку, передній мозок остаточно ділиться на кінцевий мозок і проміжний мозок, середній мозок зберігається, а ромбоподібний мозок ділиться на задній мозок і довгастий мозок.

В кінцевому варіанті структура мозку має такий вид:

- Ромбоподібний мозок
 - Довгастий мозок
 - Задній мозок: Вароліїв міст, мозочок
- Середній мозок
- Передній мозок

- Проміжний мозок: епіталамус, третій шлуночок, таламус, гіпоталамус, підталамус, гіпофіз
- Кінцевий мозок: біла речовина, кора великих півкуль головного мозку

1.1.3 Ромбоподібний мозок й його функції

У довгастому мозку (Рис. 1.2) розташована основна частина дихального центру: центри вдиху (інспіраторний центр) та видиху (експіраторний центр), тоді як пневмотаксичний центр та центр апное містяться у Варолієвому мості.

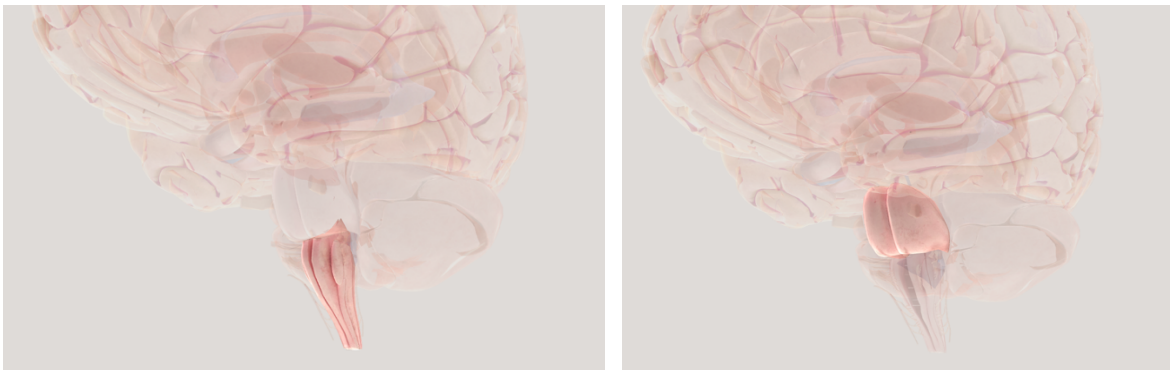


Рисунок 1.2 - Зліва довгастий мозок, справа Вароліїв міст. [2]

Головними функціями мозочка (Рис. 1.3) є - координація рухів, регуляція, рівноваги, регуляція м'язового тону, м'язова пам'ять.

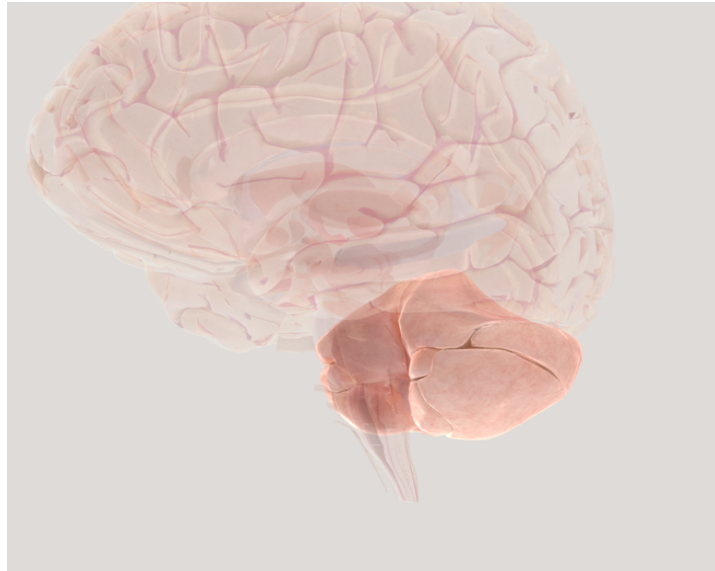


Рисунок 1.3 - мозочок. [2]

1.1.4 Середній мозок й його функції

В середньому мозку (Рис. 1.4) розташовуються підкіркові центри зору і слуху, які з'єднуються завдяки нервовому шляху зі спинним мозком. Функції середнього мозку:

- Рухові функції.
- Сенсорні функції (наприклад зір).
- Регулювання актів жування та ковтання (тривалості)
- Забезпечення точних рухів рук (наприклад, при письмі).

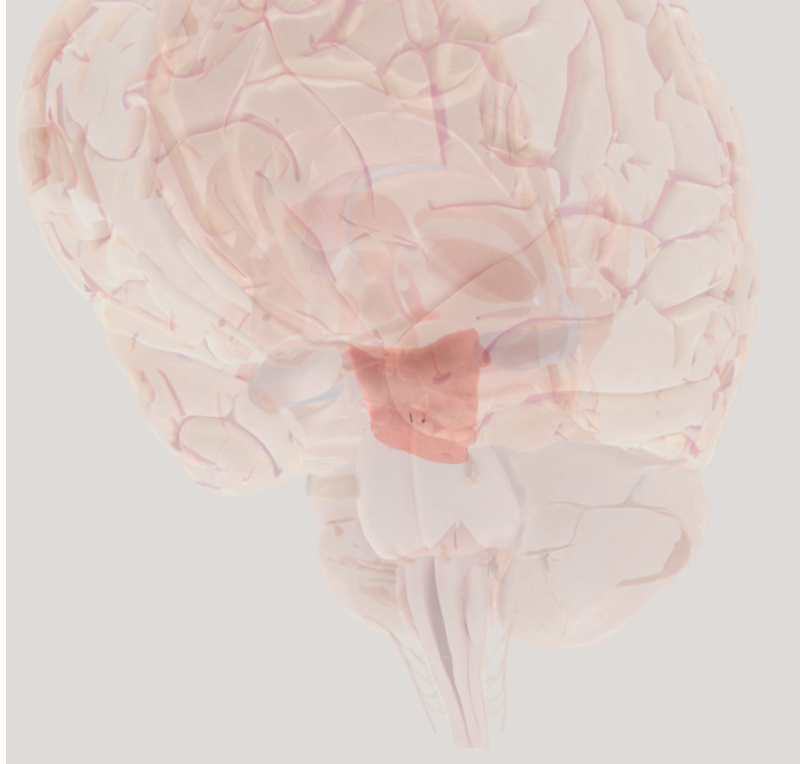


Рисунок 1.4 - середній мозок. [2]

1.1.5 Проміжний мозок й його функції

Важливими функціями епіталамусу є участь в регуляції рухових функцій (через зв'язки з базальними ядрами) і емоцій (через зв'язки з лімбічної системою), а також участь в регуляції пам'яті і когнітивних функцій (через вплив на них мелатоніну). Шлуночки (Рис. 1.5) - це чотири порожнини всередині мозку, які розміщують і виробляють спинномозкову рідину, яка захищає і живить мозок. Є два основні шлуночки, бічні шлуночки, по одному для кожної бічної півкулі кори головного мозку, і два менші шлуночки, третій шлуночок (який знаходиться між двома часточками таламуса) і четвертий шлуночок (який лежить між стовбур мозку та мозочок).

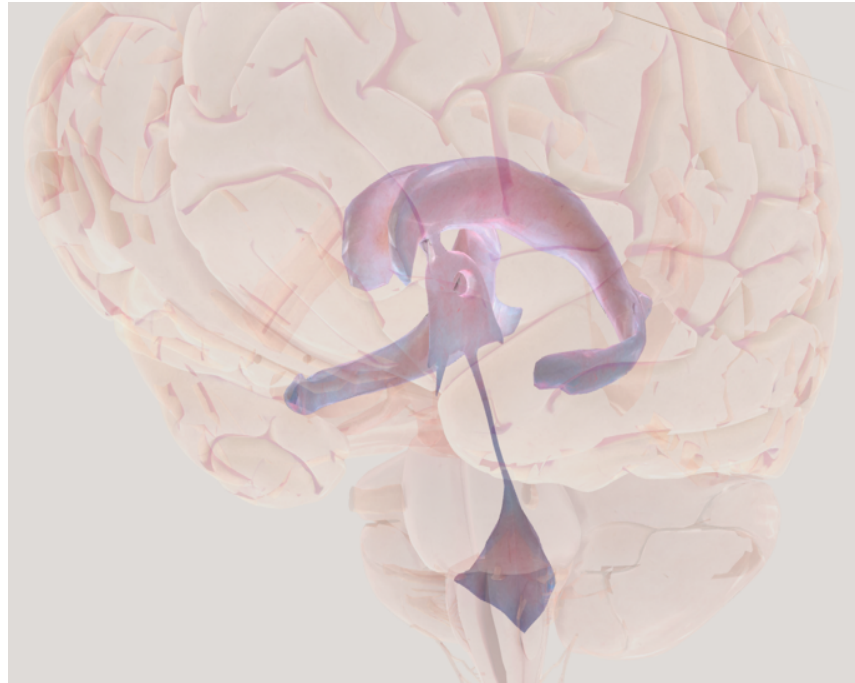


Рисунок 1.5 - шлуночки. [2]

Таламус (Рис. 1.6), розташований в середині мозку, передає інформацію про більшість наших органів чуття до решти мозку, і, як правило, вважається «великою центральною станцією» для сортування сенсорної інформації до того, як вона дійде до кори.

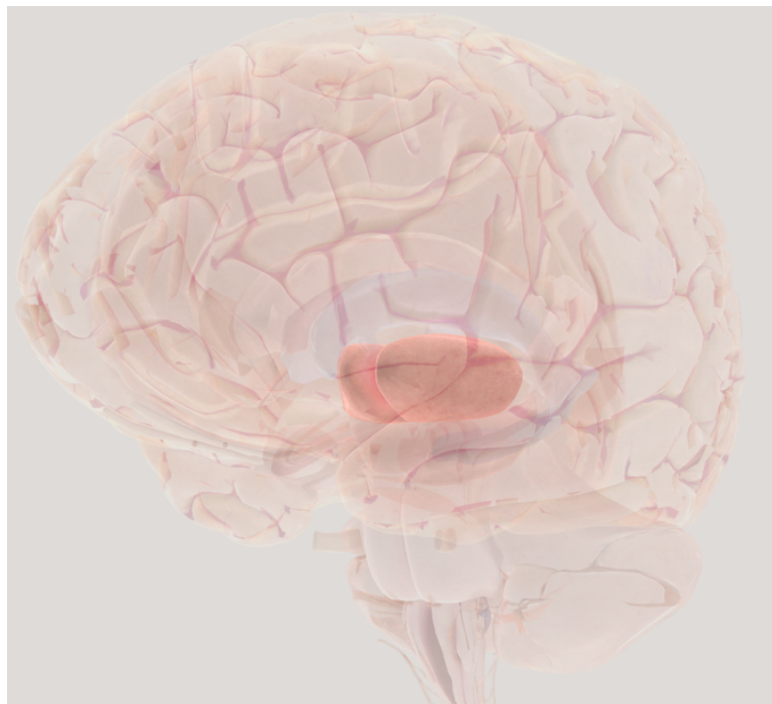


Рисунок 1.6 - таламус. [2]

Гіпофіз (Рис. 1.7) виробляє і вивільняє гормони, що контролюють різні тілесні функції і поведінку. Він є ключовим компонентом ендокринної системи і допомагає передавати сигнали від гіпоталамуса до залоз у всьому організмі. Наприклад, гіпоталамус посиляє сигнали до гіпофіза; гіпофіз потім виділяє гормони в кров; ці гормони досягають додаткових залоз в організмі, що спонукає вивільнення інших гормонів; і ці кінцеві гормони циркулюють назад до гіпоталамуса, який тлумачить значення цих гормонів для мозку для регулювання поведінки. Регуляція стресу, зростання та розмноження є трьома різними обов'язками гіпофіза.



Рисунок 1.7 - гіпофіз. [2]

Гіпоталамус (Рис. 1.8) забезпечує зв'язок між центральною нервовою системою (головний та спинний мозок) та ендокринною системою (залози, які виділяють гормони). Гіпоталамус керує гіпофізом. Сигнали від гіпоталамуса контролюють температуру тіла, регулюють спрагу та голод, контролює циркадний ритм. Гіпоталамус також допомагає з'єднати сигнали зі стовбура мозку з корою головного мозку.



Рисунок 1.8 - гіпоталамус. [2]

1.1.6 Кінцевий мозок й його функції

Біла речовина (Рис. 1.9) - це тканина, через яку проходять сполучення між різними областями в центральній нервовій системі. Біла речовина є білою через речовини мієліну, яка оточує нервові волокна (аксони). Мієлін міститься майже у всіх довгих нервових волокнах і діє як електрична ізоляція тому що він дозволяє швидко передавати електричні імпульси. У головному мозку біла речовина знаходиться всередині мозку і оточене сірою речовиною.

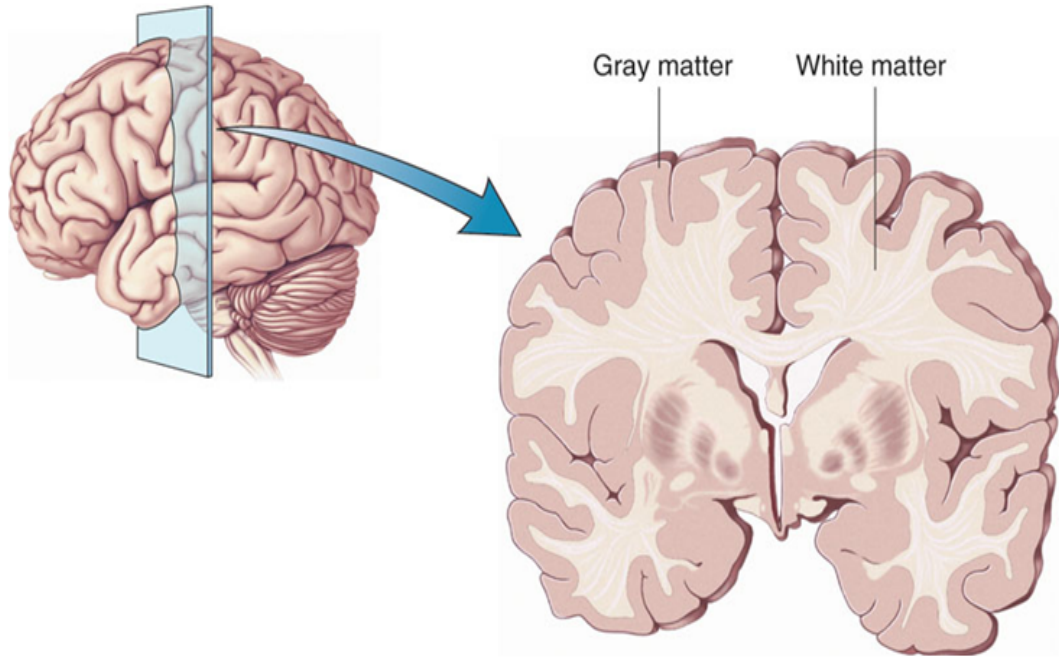


Рисунок 1.9 - біла й сіра речовини

Кора великих півкуль головного мозку - шар сірої речовини товщиною 1,3-4,5 мм, розташований по периферії півкуль великого мозку і покриває їх. Кора грає ключову роль в увазі, сприйнятті, усвідомленні, пам'яті, мові і свідомості.

1.2 Кора головного мозку

Кора головного мозку становить понад 80% маси мозку. У людини кора складає в середньому 44% від об'єму півкулі в цілому. Площа поверхні кори однієї півкулі в дорослої людини складає приблизно 2400 см². На поверхневій частині припадає 1/3, а на частини що залягають в глибині між звивинами - 2/3 всієї площі кори. У більшості ссавців, за винятком дрібних ссавців з маленьким мозком, кора головного мозку складається, забезпечуючи велику площу поверхні в обмеженому обсязі черепа. У ссавців з маленьким мозком звивин немає, а кора гладка. Всю кору півкуль прийнято розділяти на 3 типи:

- Архікортекс (стародавня) - 3% від всієї кори.
- Палеокортекс (стара) - 1% від всієї кори

- Неокортекс (нова) - 96% від всієї кори

У корі головного мозку знаходиться від 14 до 16 мільярдів нейронів. Вони організовані в кортикальні колонки. Велика частина кори головного мозку складається з шестишарового (Рис. 1.10) неокортексу. До стародавньої кори відносять гіпокамп, а до старої – частина нюхової звивина та периферичну частину нюхового мозку.

1.2.1 Шари неокортексу

Шар I – молекулярний шаром який містить мало нейронів. Шар I значною мірою складається з розширень апікальних дендритних пучків пірамідальних нейронів та горизонтально орієнтованих аксонів, а також гліальних клітин. Вважається, що вхід до апікальних пучків є визначальним для взаємодії зворотного зв'язку в корі головного мозку, яка бере участь в асоціативному навчанні та увазі.

Шар II - зовнішній зернистий шар, містить невеликі пірамідальні нейрони та численні зірчасті нейрони.

Шар III - зовнішній пірамідальний шар, містить переважно малі та середні за розміром пірамідальні нейрони, а також непірамідні нейрони з вертикально орієнтованими внутрішньокортикальними аксонами.

Шар IV - внутрішній зернистий шар, містить різні типи зірчастих і пірамідальних клітин і є основною мішенню аферентів нейронів від таламуса. Шари вище шару IV також називають надгранулярними шарами (шари I-III), тоді як шари внизу називають інфрагранулярними шарами (шари V і VI).

Шар V - внутрішній пірамідальний шар, містить великі пірамідальні нейрони. Аксони з них залишають кору і з'єднуються з підкортикальними структурами, включаючи базальні ганглії.

Шар VI, поліморфний або мультиформний шар, містить мало великих пірамідальних нейронів і багато малих пірамідальних і мультиформних нейронів. Цей шар відправляє еферентні волокна до таламуса, встановлюючи дуже точний взаємний взаємозв'язок між корою та таламусом. [27] Тобто нейрони шару VI з одного кортикального стовпчика з'єднуються з нейронами таламуса, які забезпечують вхід до того ж коркового стовпчика. Ці сполуки є як збудливими, так і гальмуючими

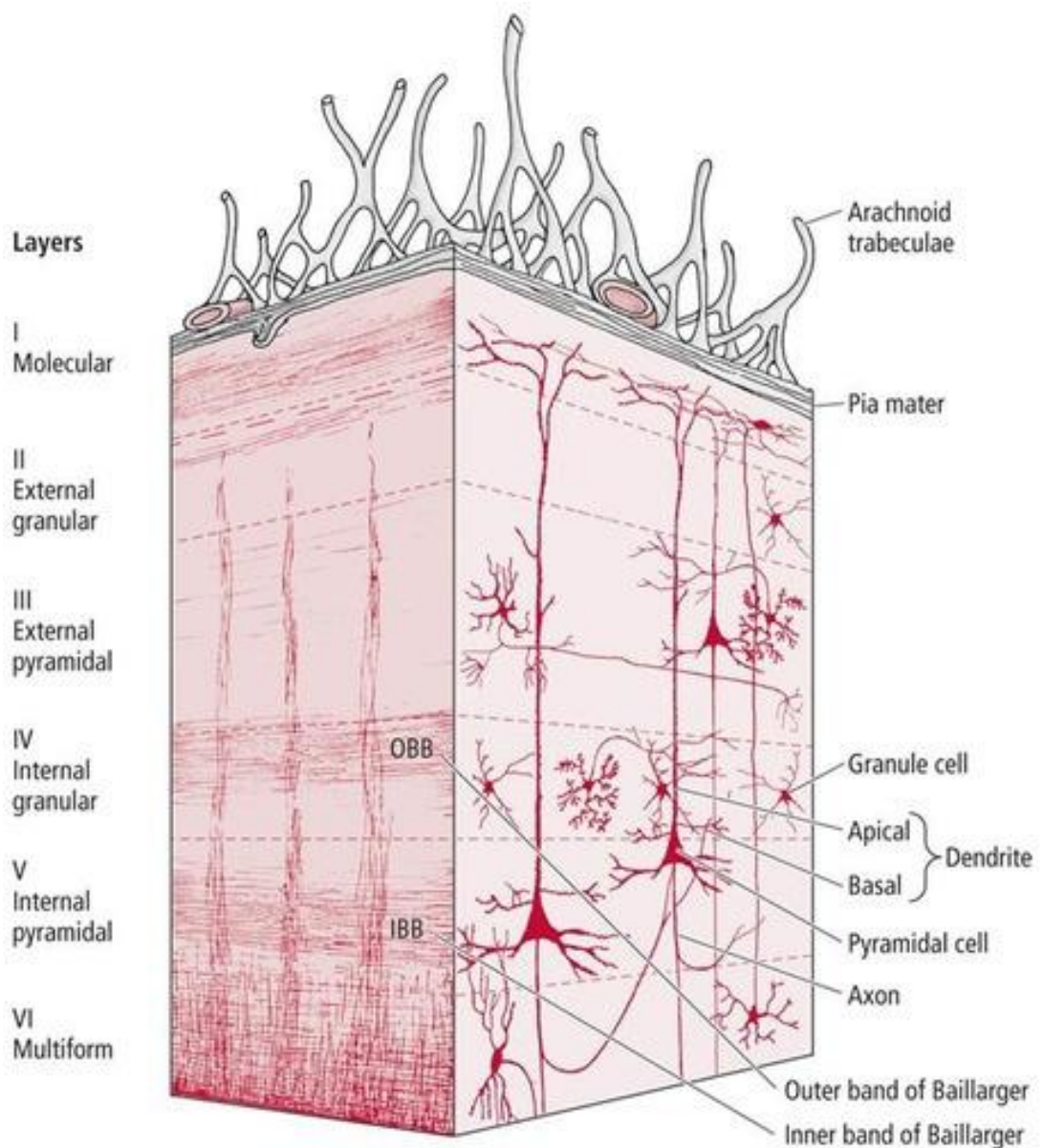


Рисунок 1.10 - шари кори головного мозку

1.2.2 Кортикальна колонка

Основоположником ідеї про однорідність неокортексу та кортикальних колонок став Вернон Маунткасл. Згідно з його роботами [3][4] елементарною одиницею організації неокортексу є кортикальна мініколонка що представляє собою вузьку колонку нейронів, які простягається вертикально через шари II - VI, перпендикулярно поверхні піала (Рис. 1.11). Кожна мініколонка містить ~ 80-100 нейронів. Кортикальна колонка утворюється за допомогою багатьох (~300) кортикальними мініколонк, пов'язаних між собою горизонтальними зв'язками.

Кортикальні колонки мають діаметр від 300 до 600 мкм, навіть у різних видів, чий мозок різниться за обсягом в 10 разів. Розширення кори в процесі еволюції досягається за рахунок збільшення площі поверхні кори з невеликою зміною товщини. Це розширення викликано збільшенням числа кортикальних стовпців, а не окремих розмірів стовпців.

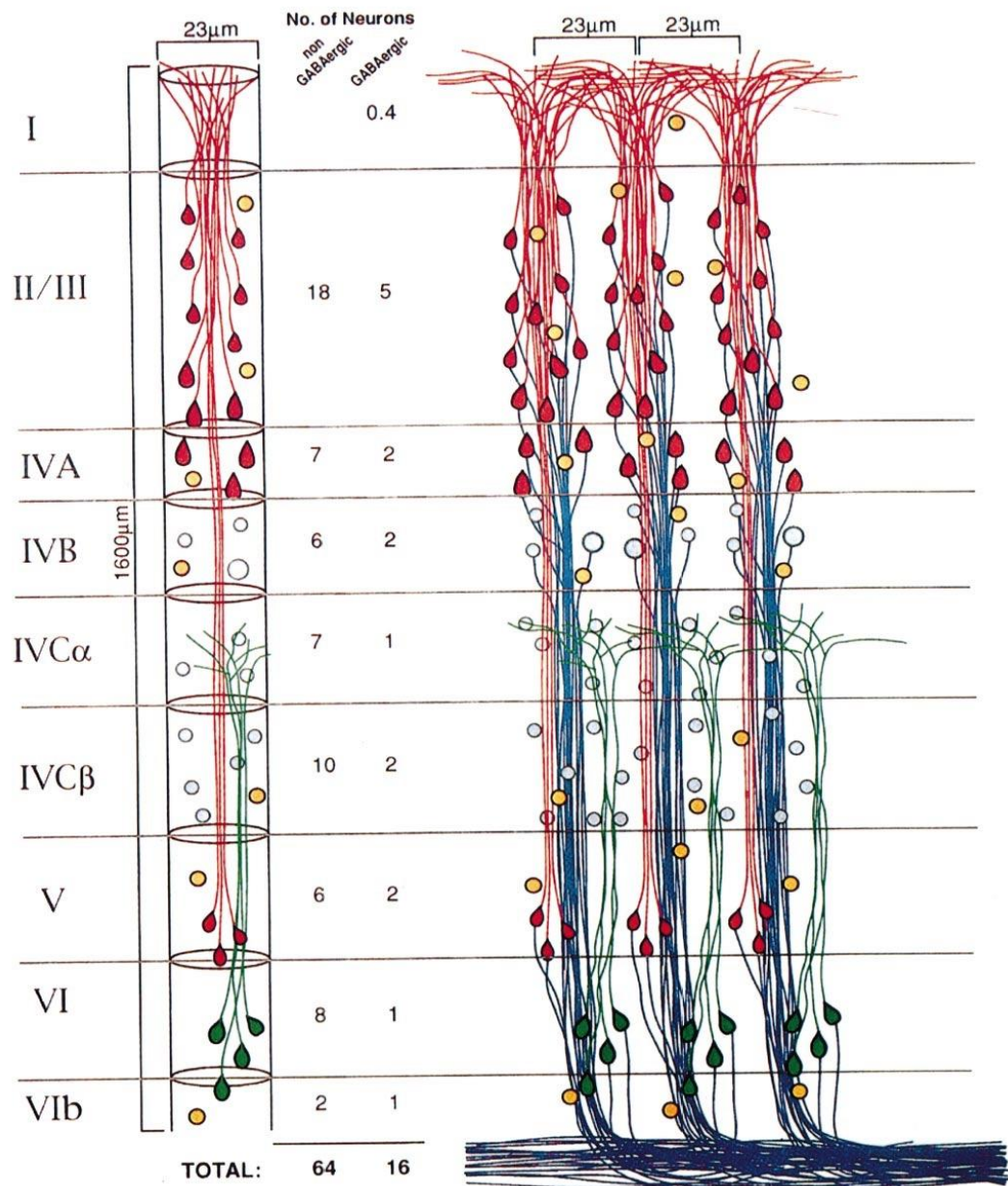


Рисунок 1.11 – мініколонка. Зліва мініколонка яка складається з пірамідальних клітин. Пірамідальні клітини в шарах II / III, IVA і V зображені червоним кольором, а в VI - зеленим. Справа – колонка яка складається з групи мініколонок. [4]

Висновок до 1-го розділу

З інформації яка була приведена в розділі випливає те, що неокортекс є однорідним, стовпчаста організація створює дану однорідність й найголовніше, моделювання такої структури як неокортикальна колонка, є першим кроком до розуміння процесу мислення в людини й створення розумних машин.

РОЗДІЛ 2. ФУНКЦІОНАЛЬНА ОДИНИЦЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

2.1 Нейрон

Нейрон (Рис. 2.1) - клітина яка є функціональною одиницею нервової системи. Нейрон є електрично збудливою клітиною, яка призначена для прийому ззовні, обробки, зберігання, передачі та виведенню назовні інформації за допомогою електричних і хімічних сигналів. Основна роль в збудженні нейрона належить мембрані, яка відокремлює цитоплазму клітини від навколишнього середовища. У мембрану вбудовані різноманітні частинки. Одні з них є частинками білка і пронизують мембрану наскрізь (інтегральні білки), вони утворюють місця проходження для ряду іонів: натрію, калію, кальцію, хлору. Це так звані іонні канали.

Передача хімічних сигналів відбувається через синапси — спеціалізовані контакти між нейронами та іншими клітинами. Існують різні типи нейронів, наприклад: сенсорні нейрони й мотонейрони. Сенсорні нейрони реагують на дотик, звук, світло та багато інших стимулів, впливаючи на клітини органів чуття, які надсилають сигнали у спинний та головний мозок. Мотонейрони - одержують сигнали від головного та спинного мозку, спричиняють скорочення м'язів та впливають на роботу залоз.

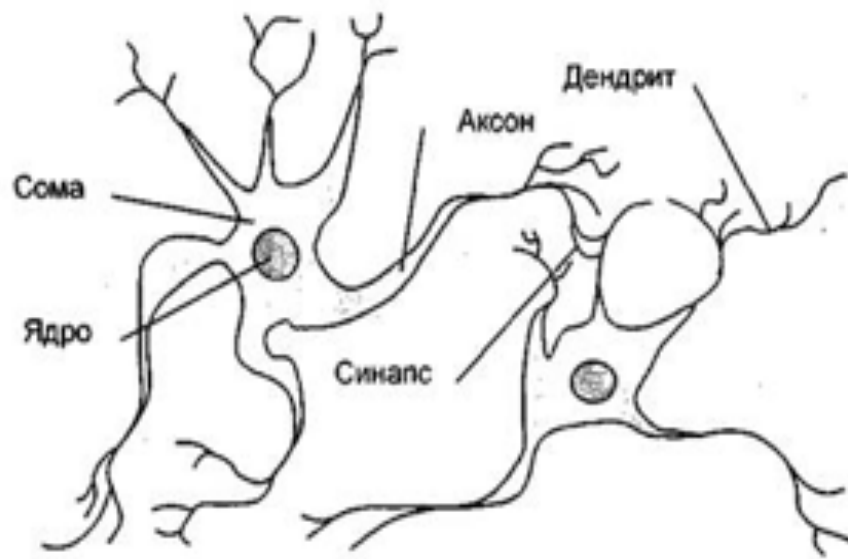


Рисунок 2.1 - схематичне представлення нейрону

2.1.1 Типи нейронів

Відповідно до положення в рефлекторній дузі (Рис. 2.2), нейрони розділяються на три типи:

- Аферентні (сенсорні, рецепторні) нейрони. До нейронів даного типу відносяться первинні клітини органів почуттів.
- Еферентні (рухові, моторні) нейрони. До нейронів даного типу відносяться кінцеві нейрони.
- Асоціативні (вставні) нейрони - група нейронів які здійснюють зв'язок між еферентними і аферентними нейронами. За характером виникаючого ефекту їх поділяють на збудливі і гальмівні

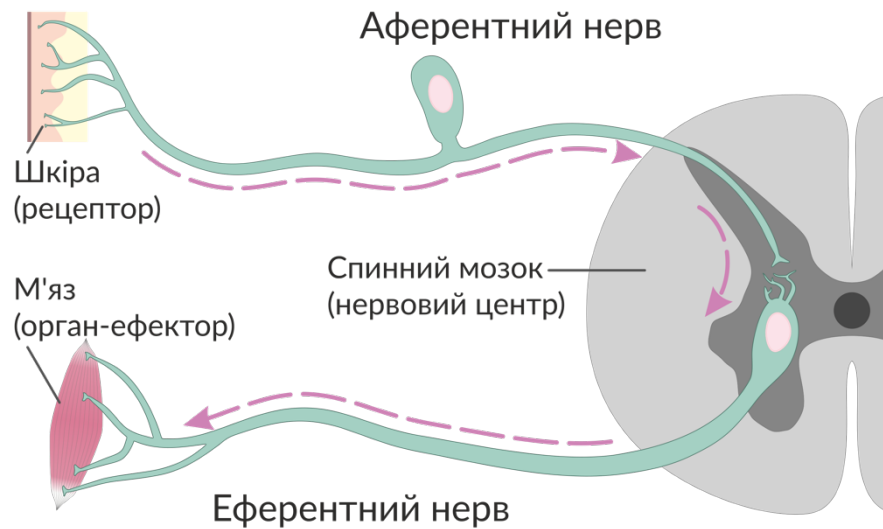


Рисунок 2.2 - рефлексорна дуга

2.1.2 Структура нейрона

Дендрит - розгалужений відросток нейрона, який отримує інформацію через хімічні (або електричні) синапси від аксонів (або дендритів і соми) інших нейронів і передає її через електричний сигнал тілу нейрона, з якого виростає. Від складності та розгалуженості дендритного дерева залежить те, скільки вхідних імпульсів може отримати нейрон. Тому одне з головних призначень дендритів полягає в збільшенні поверхні для синапсів (збільшенні рецептивного поля), що дозволяє інтегрувати велику кількість інформації, яка надходить до нейрона.

Аксон - довгий циліндричний відросток нервової клітини, по якому нервові імпульси (потенціали дії) йдуть від тіла клітини (соми) до інших нервових клітин. Передача нервового імпульсу відбувається від тіла клітини до аксону. Якщо аксон в нервовій тканині з'єднується з тілом наступної нервової клітини, такий контакт називається аксо-соматичним, з дендритами - аксо-дендритний, з іншим аксоном - аксо-аксональний (рідкісний тип з'єднання в ЦНС). Кінцеві ділянки аксона - термінали - розгалужуються і контактують з іншими нервовими, м'язовими або залозистими клітинами. На кінці аксона

знаходиться синаптичне закінчення - кінцева ділянка терміналі, що контактує з кліткою-мішенню. Разом з постсинаптичною мембраною клітини-мішені синаптичне закінчення утворює синапс.

Синапс - особливий тип міжклітинного контакту між нейроном і клітиною-мішенню. Електричний синапс - місце де відбувається пряме перетікання електричних струмів від одного нейрона до іншого. У щілинних контактах мембрани сусідніх клітин знаходяться на відстані близько 3,8 нм, в той час як в хімічному синапсі відстань між двома нейронами становить від 20 до 40 нм. Переважна кількість синапсів в головному мозку людини є хімічною. В хімічному синапсі роль посередника передачі виконує хімічна речовина (нейромедіатор). Складається хімічний синапс (Рис. 2.3) з трьох основних частин: нервового закінчення з пресинаптичною мембраною, постсинаптичної мембрани клітини-мішені і синаптичної щілини між ними.

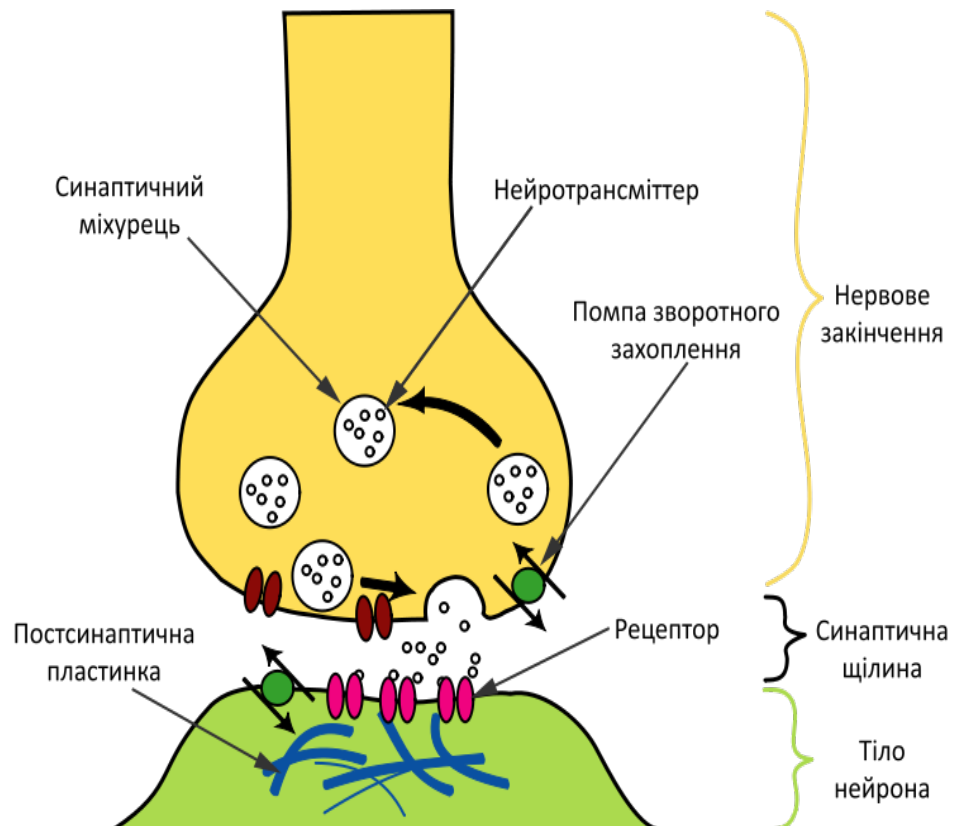


Рисунок 2.3 - хімічний синапс

2.1.3 Іонні канал

Іонні канал - білки, що утворюють пори та підтримують різниця потенціалів, яка існує між зовнішньою і внутрішньою сторонами клітинної мембрани всіх живих клітин. Іонні канали бувають таких типів:

- Незалежні
- Потенціал-залежні - при досягненні певного рівня електричного потенціалу мембрани змінюють свій стан.
- Ліганд-керовані - канали які дозволяють іонам, проходити через біологічну мембрану, за допомогою зміни конформації (відкриття) у відповідь на зв'язування хімічного месенджера (тобто ліганда), такого як, наприклад, молекули нейромедіатора
- Спільно-керовані - відкриваються одночасно як лігандами, так і певним електричним потенціалом мембрани. Можна сказати, що у них подвійне управління.
- Стимул-керовані (механочутливі, що активуються розтягуванням ліпідного бішару, температурно-чутливі

2.1.4 Мембранний потенціал спокою

Мембранний потенціал спокою - це різниця потенціалів між зовнішньою та внутрішньою сторонами мембрани нейрона в умовах, коли клітина не збуджена [10]. Цитоплазма клітини (напіврідкий вміст клітини, її внутрішнє середовище) заряджена негативно до позаклітинної рідини через нерівномірний розподіл аніонів та катіонів по дві сторони мембрани. Мембранний потенціал спокою може існувати тільки за умови нерівномірного розподілу іонів, що забезпечується функціонуванням натрій-калієвого насосу й калієвого потенціал-залежного каналу.

Натрій-калієвий насос - незалежний іонний канал що працює постійно і за один цикл відкачує з нейрона 3 іони натрію і накачує в цитоплазму 2 іона калію. Формування потенціалу спокою відбувається в 2 етапи:

1. Створення незначною від'ємності всередині клітини за рахунок натрій-калієвого насосу.

2. Створення значної від'ємності всередині клітини за рахунок витоку з неї через мембрану іонів K^+ , адже вони і забирають з собою з клітини позитивні заряди, доводячи негативність до -70 мВ.

Отже, мембранний потенціал спокою - це дефіцит позитивних зарядів всередині клітини, що виникає за рахунок роботи натрій-калієвого насоса і (в більшій мірі) подальшої витоку з клітки позитивних іонів калію.

2.1.5 Рівноважний потенціал іона

Рівноважний потенціал іона це величина мембранного потенціалу, при якому дифузійні та електричні сили протиставлені один одному, так що результуючий потік іонів через мембрану дорівнює нулю в силу однакової швидкості потоку в клітку і з клітки. Рівноважний потенціал конкретного іона зазвичай позначається E_i . Потенціал для будь-якого іона може бути обчислений за допомогою рівняння Нернста (2.1), наприклад для калія[10]:

$$E_{K^+} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{N_{K_{out}^+}}{N_{K_{in}^+}} \right) \quad (2.1)$$

де R - універсальна газова стала ($8,314 \frac{\text{Джоль}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$)

T - температура клітини в кельвінах

z - число елементарних зарядів іонів, що беруть участь в реакції

F - постійна Фарадея ($96485,33 \frac{\text{Кл}}{\text{моль}}$)

$N_{K_{out}^+}$ - концентрація іона поза клітиною (ммоль/л)

$N_{K_{in}^+}$ - концентрація іонів в клітині (ммоль/л)

При концентрації $N_{K_{out}^+} = 5$ ммоль/л, $K_{in}^+ = 140$ ммоль/л, $T = 310$ (приблизно така концентрація є в мозку) то $E_{K^+} = -89$ мВ, що означає якщо потенціал мембрани буде більше за цю величину то іони калію будуть спрямовуватися в клітину завдяки градієнту концентрації, а якщо потенціал мембрани буде меншим, то іони калія будуть виходити з клітини всупереч градієнту концентрації.

2.1.6 Потенціал дії

Потенціал дії (спайк) - це короточасні високоамплітудні зміни мембранного потенціалу спокою, що виникають при збудженні[5]. Основною причиною потенціалу дії є зміна проникності мембрани для іонів. В нейроні, в стані спокою, натрієві канали мембрани закриті і на мембрані, як це вже описувалося вище, реєструється потенціал спокою порядку -70 мВ. Якщо потенціал мембрани деполяризувати (зменшити поляризацію мембрани) приблизно на 10 мВ, натрієві іонні канали відкриваються і в цитоплазму нейрона спрямовуються з міжклітинної середовища іони натрію. Такий рух іонів є наслідком простого фізичного закону: іони рухаються по концентраційному градієнту. Чим більше іонів натрію увійде в цитоплазму нейрона, тим більше його мембрана деполяризується. Потенціал на мембрані буде збільшуватися, відкриваючи все більшу кількість натрієвих каналів. Але цей потенціал буде рости не нескінченно, а тільки до тих пір, поки не стане рівним приблизно +55 мВ. Цей потенціал відповідає присутнім в нейроні і поза ним концентрацій іонів натрію, тому його називають натрієвим рівноважним потенціалом (Рівняння Ернста).

Однак після того як потенціал на мембрані досягне свого максимального значення +55 мВ, натрієвий іонні канали почнуть інактивуватися й відбудеться

так звана «натрієва інактивація» (Рис. 2.4). Вона настає приблизно через 0,5-1 мс і не залежить від потенціалу на мембрані. Мембрана стає непроникною для натрієвих іонів.

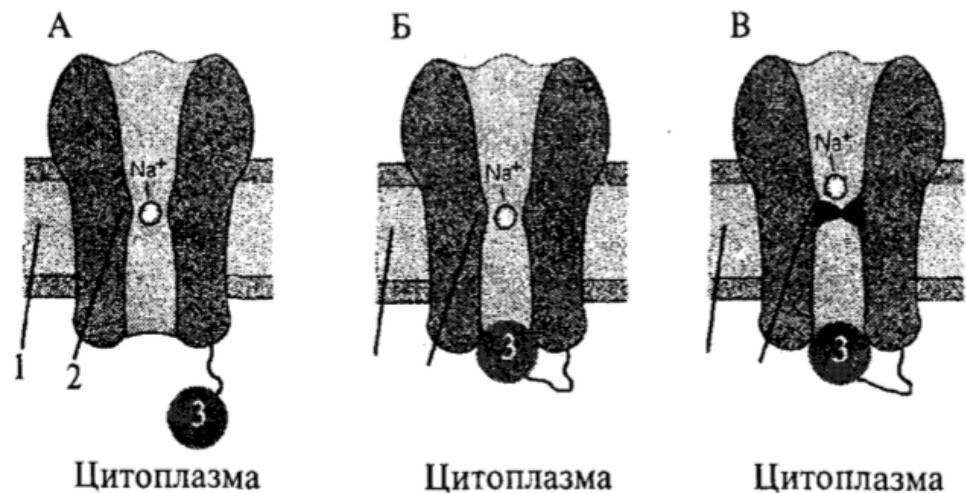


Рисунок 2.4 - робота натрієвого потенціал-залежного каналу. А – канал відкритий, Б – канал інактивований, В – канал інактивований і закритий. [5]

Для того щоб потенціал мембрани повернувся до початкового стану спокою, необхідно, щоб з клітки виходив струм позитивних частинок. Такими частками в нейронах є іони калію. Вони починають виходити через відкриті калієві канали (в клітині в стані спокою накопичуються іони калію, тому при відкриванні калієвих каналів ці іони залишають нейрон, повертаючи мембранний потенціал до рівня спокою). В результаті цих процесів мембрана нейрона повертається до стану спокою (-70 мВ) і нейрон готується до наступного акту збудження.

Таким чином, збудження нейрона це генерація на мембрані нейрона потенціалу дії (Рис. 2.5).

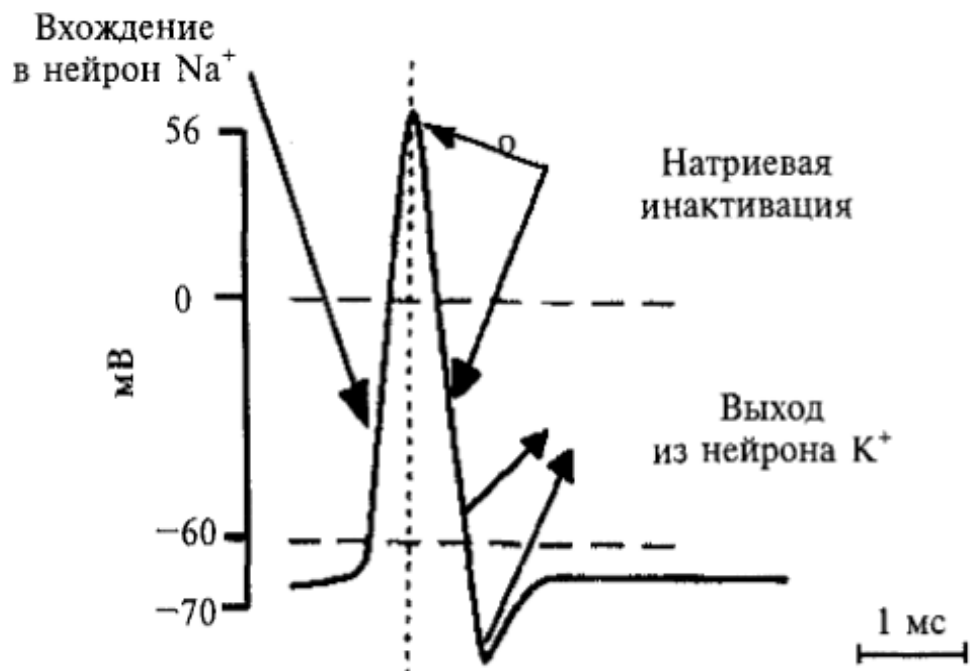


Рисунок 2.5 - схема подій при збудженні нейрона. [5]

2.1.7 Модель Ходжкіна-Хакслі

Модель Ходжкіна-Хакслі [6] це математична модель, яка описує, як створюється потенціал дії в нейроні. Модель складається з нелінійних диференціальних рівнянь, який апроксимує електричні характеристики нейрона. Алан Ходжкін і Ендрю Хакслі описали модель у 1952 році, щоб пояснити іонні механізми, що лежать в основі ініціювання та поширення потенціалів дії в аксоні гігантського кальмара. Вони отримали Нобелівську премію 1963 року в області фізіології і медицини за цю роботу. Типова модель Ходжкіна-Хакслі розглядає кожен компонент клітини як електричний елемент (Рисю 2.6).

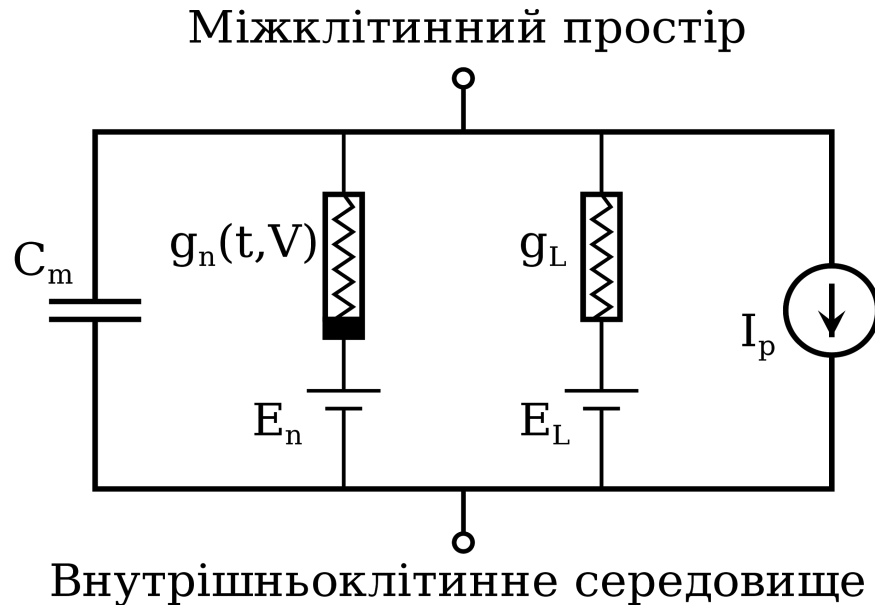


Рисунок 2.6 - електричне представлення мембрани нейрона

Ліпідний бішар представлений у вигляді ємності C_m . Керовані напругою іонні канали представлені електричною провідністю g_n , де n - конкретний іонний канал, який залежить від напруги та часу. Канали витіку представлені лінійною провідністю g_L . Електрохімічний градієнт, що призводить іони до руху крізь мембрану за допомогою іонних каналів, показаний за допомогою акумуляторів з відповідним електрорушійною силою E_n та E_L , величина якої визначається рівнянням Нернста для відповідного типу іона. Іонні насоси представлені джерелами струму I_p .

Струм, що протікає через ліпідний шар, записується як:

$$I_c = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (2.2)$$

А струм через заданий іонний канал:

$$I_i = g_i(V_m - V_i) \quad (2.3)$$

де V_i – рівноважний потенціал i -го каналу іонів.

Таким чином, для клітини з натрієвим і калієвим каналами загальний струм через мембрану задається:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_K(V_m - V_K) + g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_l(V_m - V_l) \quad (2.4)$$

де I - загальний мембранний струм.

Використовуючи серію експериментів з обмеженням напруги і варіюючи позаклітинні концентрації натрію і калію, Ходжкін та Хакслі розробили модель, в якій властивості клітини описуються системою з чотирьох звичайних диференціальних рівнянь, разом з рівнянням для загального струму, згаданим вище, це:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + g_l (V_m - V_l) \quad (2.5)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m) n \quad (2.6)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m) m \quad (2.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m) h \quad (2.8)$$

де \underline{g}_i – максимальна провідність i -го каналу іонів, n, m, h - безрозмірні величини між 0 і 1, які пов'язані з активацією калієвих каналів, активацією натрієвих каналів і інактивацією натрієвих каналів. Також $\underline{g}_K n^4$ - можна інтерпретувати як доля відкритих калієвих каналів, а $\underline{g}_{Na} m^3 h$ - як доля відкритих

натрієвих каналів. α – параметр який визначає швидкість переходу з закритого стану, в відкритий іонного каналу. β – параметр який визначає швидкість переходу з відкритого стану, в закритий іонного каналу.

В оригінальній статті Ходжкіна і Хакслі [7] функції α та β дані:

$$\alpha_n(V_m) = \frac{0.01(10 - V_m)}{e^{\left(\frac{10 - V_m}{10}\right)} - 1} \quad \beta_n(V_m) = 0.125e^{-\frac{V_m}{80}}$$

$$\alpha_m(V_m) = \frac{0.1(25 - V_m)}{e^{\left(\frac{25 - V_m}{10}\right)} - 1} \quad \beta_m(V_m) = 4e^{-\frac{V_m}{18}}$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{-\frac{V_m}{20}} \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{e^{\left(\frac{30 - V_m}{10}\right)} + 1}$$

На Рис. 2.7А модель Ходжкіна-Хакслі стимулюється коротким, імпульсом струму між $t = 1$ мс і $t = 2$ мс. Для $t > 2$ мс потенціал дії (позитивний пік) з подальшим відносним рефрактерним періодом, коли потенціал знаходиться нижче потенціалу спокою (пунктирна лінія). Права панель показує розгорнутий вигляд потенціалу дії між $t = 2$ мс і $t = 5$ мс. Рис. 2.2С демонструє струм I_{Na} , який залежить від m , h і має різкий пік під час підвищення потенціалу дії, та струм калію I_K який регулюється змінною n і починається із затримкою порівняно з I_{Na} .

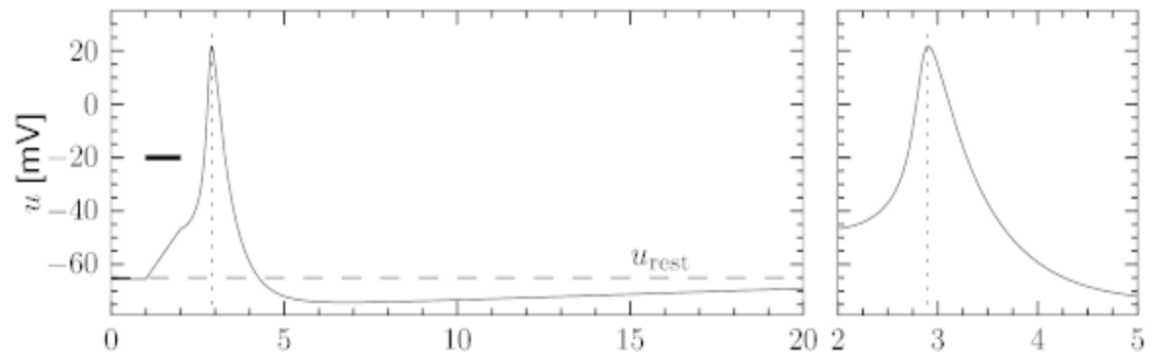
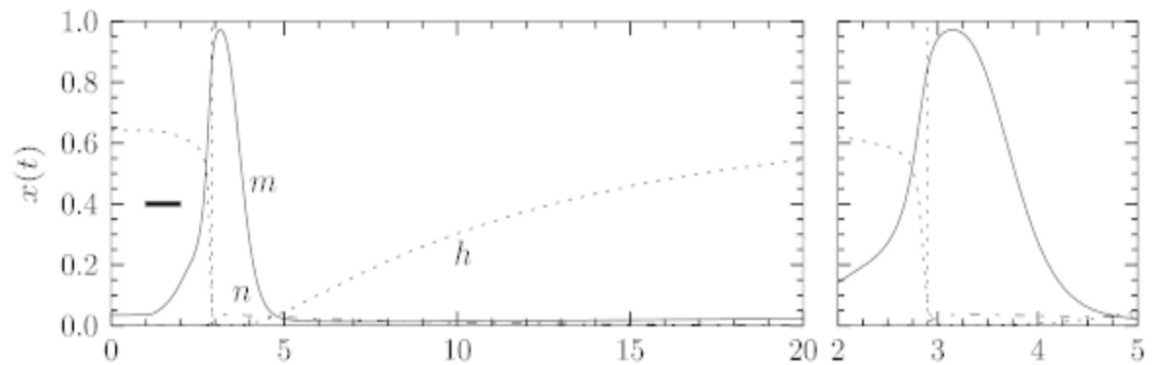
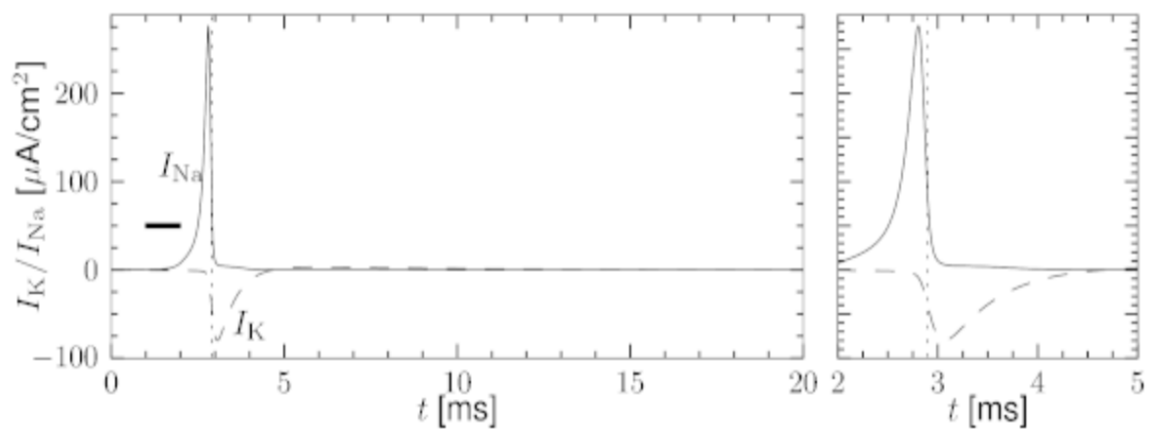
A**B****C**

Рисунок 2.7 – (А) Потенціал дії. (В) Динаміка m , h , n . (С) Натрієвий та калієвий струми. [6]

Модель Ходжкіна-Хакслі описує генерацію потенціалів дії на рівні іонних каналів і протікання іонного струму. Це відправна точка для детальних біофізичних моделей нейронів, які в цілому включають в себе більше трьох типів струмів, розглянутих Ходжкіна і Хакслі. Електрофізіологи описали величезну

різноманітність різних іонних каналів. Набір іонних каналів відрізняється від одного нейрона до іншого. Точна конфігурація каналу в кожному окремому нейроні в значній мірі визначає його загальні електричні властивості.

2.2 Синапс

Згідно з [5] надходження електричного імпульсу (спайку) до пресинаптичної мембрани вмикає процес синаптичної передачі, першим етапом якої є входження іонів кальцію ззовні до пресинапсу через спеціалізовані кальцієві канали, що локалізовані біля синаптичної щілини. Другим етапом є те що, кальцій входить в зв'язок з білками які утворюють оболонку везикул, в яких зберігається нейромедіатор й ці везикули стискаються, виштовхуючи свій вміст в синаптичну щілину (Рис. 2.8) [5].

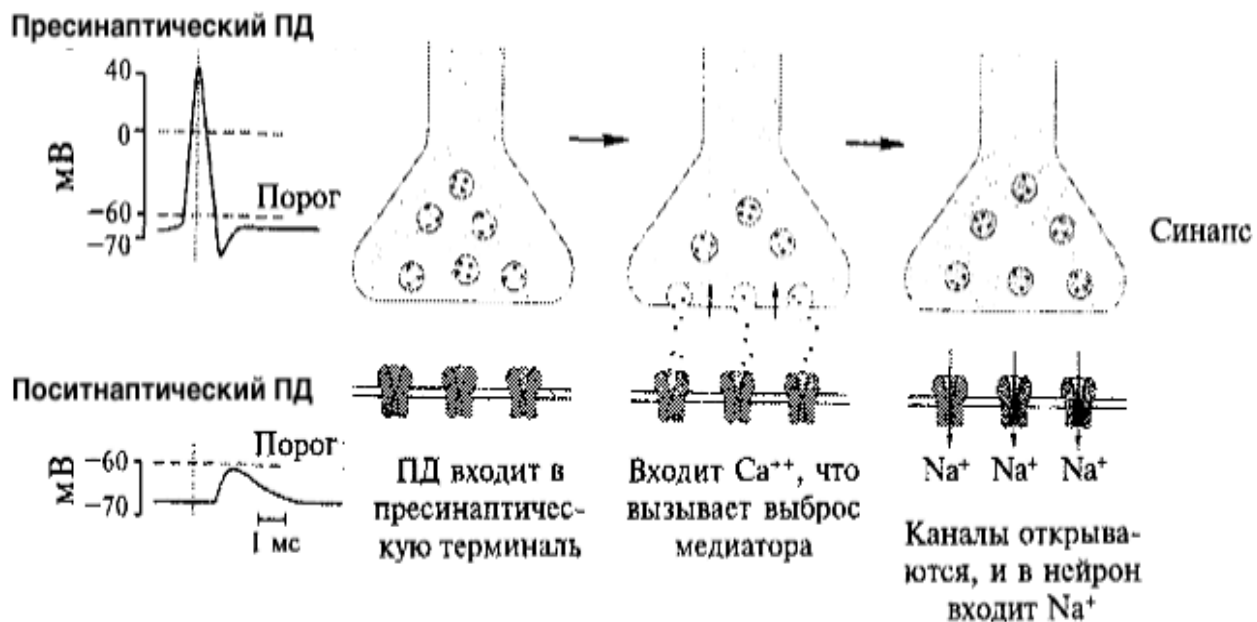


Рисунок 2.8 - послідовність подій в синапсі. [5]

Далі молекули медіатора зв'язуються з спеціальними білковими молекулами - рецепторами, які перебувають на мембрані іншого нейрона. Рецептори влаштовані унікально і пов'язують тільки один тип медіаторів.

Рецептор складається з двох частин. Одну можна назвати «впізнавальним центром», іншу - «іонним каналом». Якщо молекули нейромедіатора зайняли певні місця (впізнавальний центр) на молекулі рецептора, то іонний канал відкривається і іони починають входити в клітку (іони натрію) або виходити (іони калію) з клітки. Іншими словами, через мембрану протікає іонний струм, який викликає зміну потенціалу на мембрані. Цей потенціал отримав назву постсинаптичного потенціалу. Але також варто відзначити що рецептори які пов'язані з іонними каналами (іонотропні) – не єдині, адже ще існують більш складні рецептори - метаботропні. Це рецептори, вплив на які призводить до первинних, безпосередніх змін метаболізму. Ефект всіх без винятку метаботропних рецепторів опосередковується через ті чи інші системи вторинних посередників (Рис. 2.9).

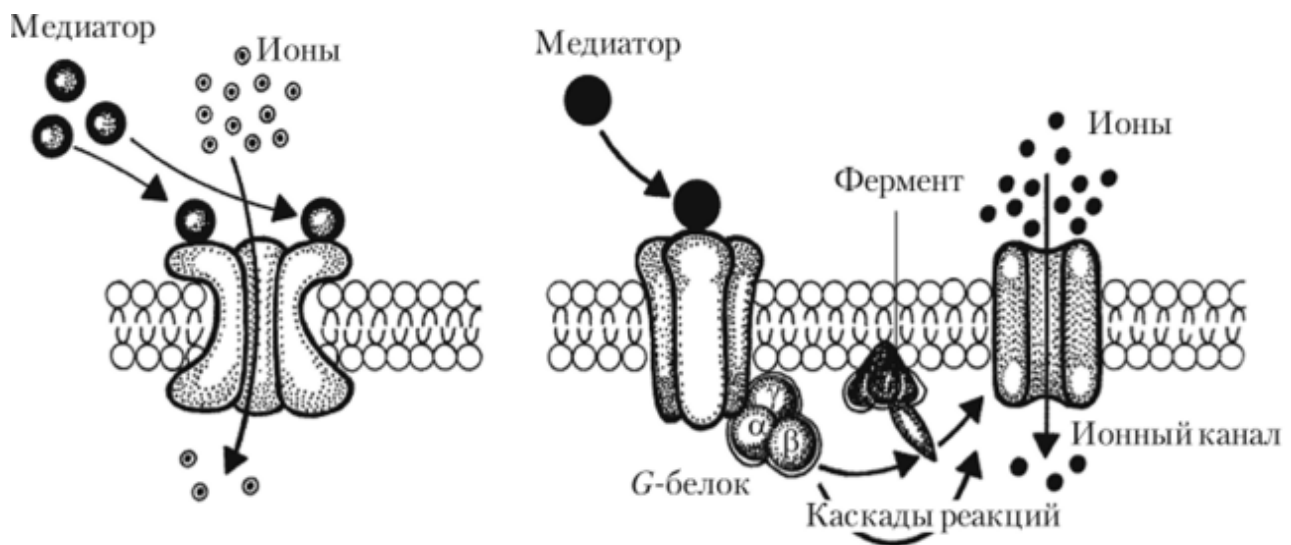


Рисунок 2.9 - мембрана, де поєднуються іонотропні та метаботропні рецептори. [8]

На мембрані одного нейрона можуть одночасно перебувати два типи синапсів: гальмівні і збудливі [8]. Все визначається пристроєм іонного каналу мембрани. Мембрана збудливих синапсів пропускає як іони натрію, так і іони калію. В цьому випадку мембрана постсинаптичного нейрона деполяризується. Мембрана гальмівних синапсів пропускає тільки іони хлору і гіперполяризується. Тому розділяють два типи сигналів:

- Збуджуючий постсинаптичний потенціал
- Гальмівний постсинаптичний потенціал

2.2.1 Збуджуючий постсинаптичний потенціал

У нейробіології збуджуючий постсинаптичний потенціал є потенціалом, який робить постсинаптичний нейрон більш імовірним для запуску потенціалу дії (спайку). Ця тимчасова деполяризація потенціалу постсинаптичної мембрани, викликана потоком позитивно заряджених іонів в постсинаптичний осередок, є результатом відкриття іонно-керованих іонних каналів. Збуджуючий постсинаптичний потенціал має адитивний ефект, тобто коли кілька постсинаптичних потенціалів зустрічаються на одній ділянці постсинаптичної мембрани, їх сукупний ефект є сумою окремих постсинаптичних потенціалів (Рис. 2.10). Великі збуджуючі постсинаптичні потенціали призводять до більшої деполяризації мембрани і, таким чином, збільшують ймовірність того, що постсинаптична клітина досягне порога для запуску потенціалу дії.

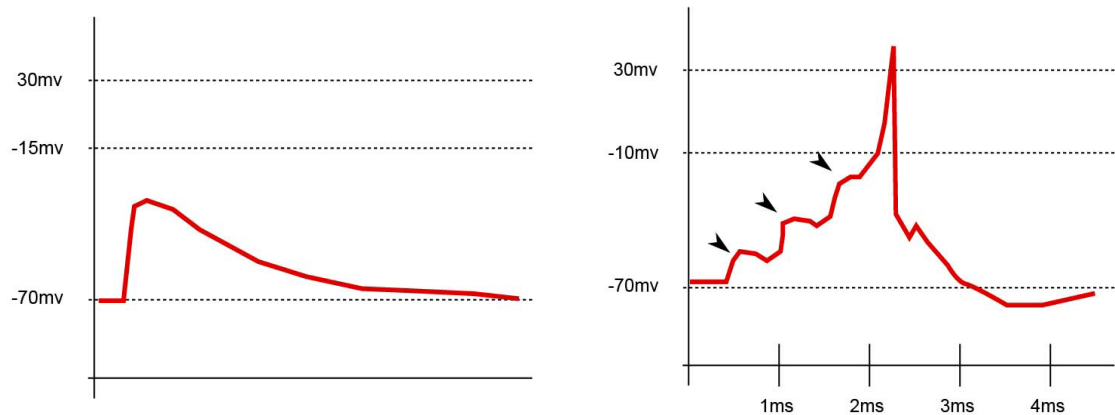


Рисунок 2.10 - зліва один збуджуючий постсинаптичний потенціал, якого недостатньо для генерації спайку. Справа - три збуджуючих постсинаптичних потенціалів, суми яких достатньо для генерації спайку.

Основним нейромедіатором для генерації збуджуючого постсинаптичного потенціалу є глутамат. А основними рецепторами є:

- AMPA - іонотропний рецептор
- NMDA - іонотропний рецептор

2.2.2 Гальмівний постсинаптичний потенціал

Гальмівний постсинаптичний потенціал це потенціал, який знижує ймовірність постсинаптичного нейрона генерувати потенціал дії (спайк). Протилежністю гальмівного постсинаптичного потенціалу є збуджуючий постсинаптичний потенціал (Рис. 2.11). Основою гальмівних постсинаптичних потенціалів є зміна кількості іонів хлору в постсинаптичній клітині. Через те що нейромедіатор, зв'язується з хлорид-іонними каналами і відкриває їх, іони хлору, які знаходяться в більшій концентрації в синаптичній щілині, дифундують в постсинаптичний нейрон. Оскільки це негативно заряджені іони, виникає гіперполяризація як зменшує потенціал мембрани постсинаптичного нейрону.

Гальмівний постсинаптичний потенціал має адитивний ефект, такий як і в збуджуючих постсинаптичних потенціалів.

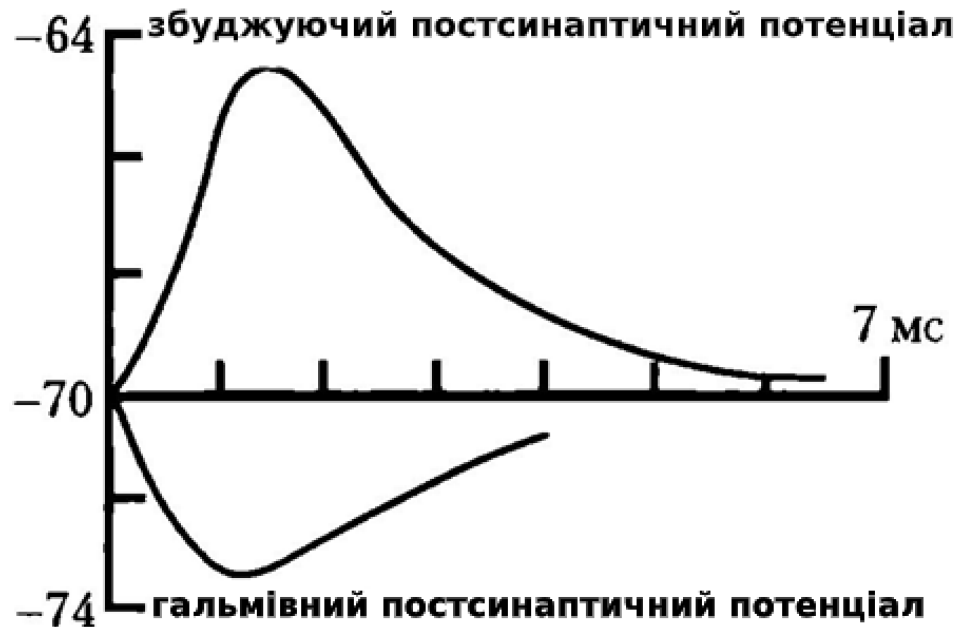


Рисунок 2.11 - збуджуючий та гальмівний постсинаптичні потенціали

Основним нейромедіатором для генерації гальмівного постсинаптичного потенціалу є γ -аміномасляна. А основними рецепторами є:

- $GABA_A$ - іонотропний рецептор
- $GABA_B$ - метаботропний рецептор

Струм, який проходить через синаптичний канал, залежить від різниці між його рівноважним потенціалом та фактичним значенням мембранного потенціалу [6]:

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(u(t) - E_{syn}) \quad (2.9)$$

Параметр E_{syn} і функція $g_{syn}(t)$ можуть використовуватися для опису різних типів синапсів. Для гальмівних синапсів зазвичай $E_{syn} = -75$ мВ, тоді як

для збуджуючих синапсів $E_{syn} = 0$ мВ. Зазвичай для опису $g_{syn}(t)$ простих синапсів використовується експонентний розпад:

$$g_{syn}(t) = \underline{g}_{syn} e^{-\frac{t-t'}{\tau}} \Theta(t - t') \quad (2.10)$$

де t' - позначає час прибуття пресинаптичного потенціалу дії

τ - константа що характеризує спадання постсинаптичного потенціалу

Θ - функція Гевісайда

Але для деяких типів синапсів одно експоненціального розпаду недостатньо. Швидше, постсинаптичний струм складається з двох різних компонентів: швидка компонента спаду, що характеризуються константою τ_{fast} та має порядок декілька мілісекунд, й повільна компонента τ_{slow} яка в десятки разів більша за τ_{fast} . Якщо ми також врахуємо плавне наростання синаптичної відповіді, то постсинаптична провідність має форму:

$$g_{syn}(t) = \underline{g}_{syn} \left(1 - e^{-\frac{t-t'}{\tau_{rise}}} \right) \left(\alpha e^{-\frac{t-t'}{\tau_{fast}}} + (1 - \alpha) e^{-\frac{t-t'}{\tau_{slow}}} \right) \Theta(t - t') \quad (2.11)$$

де α - відносна вага швидкого компонента

τ_{rise} - константа що характеризує час підйому синаптичної провідності.

Канали, контрольовані *NMDA*-рецепторами, мають багатий репертуар динамічної поведінки, оскільки їх стан контролюється не лише наявністю або відсутністю глутамату, але і мембранним потенціалом. У потенціалі спокою канал *NMDA* блокується загальним позаклітинним іоном Mg^{2+} , навіть якщо присутній глутамат. Якщо мембрана деполяризована за -50мВ, Mg^{2+} -блок видаляється, канал відкривається, коли глутамат зв'язується з рецептором, і після цього залишається відкритим протягом 10 - 100 мілісекунд. Тому модель провідності каналів, керованих рецепторами *NMDA* має такий вид:

$$g_{NMDA}(t) = \underline{g}_{NMDA} \left(1 - e^{-\frac{t-t'}{\tau_{rise}}} \right) e^{-\frac{t-t'}{\tau_{decay}}} g_{Mg^{2+}}(t, N_{Mg^{2+}}) \Theta(t - t') \quad (2.12)$$

$$g_{Mg^{2+}}(t, N_{Mg^{2+}}) = \left(1 + N_{Mg^{2+}} \frac{e^{-\alpha V(t)}}{3.57 \text{ мМ}} \right)^{-1} \quad (2.13)$$

де τ_{rise} знаходиться в діапазоні від 3мс до 15мс,

τ_{decay} - в діапазоні від 40 мс до 100 мс

$$\alpha = 0.062 \text{ мВ}^{-1}$$

$N_{Mg^{2+}} = 1.2 \text{ ммоль}$ – позаклітинна концентрація Mg^{2+} .

На Рис. 2.12 зображена динаміка постсинаптичного струпу для різних рецепторів. Провідність рецептора $GABA_A$ описується рівнянням 6.3 з такими константами $\alpha = 1$, $\tau_{rise} = 1 \text{ мс}$, $\tau_{fast} = 6 \text{ мс}$. Провідність рецептора $GABA_B$ описується рівнянням 6.3 з такими константами $\alpha = 0.8$, $\tau_{rise} = 25 \text{ мс}$, $\tau_{fast} = 150 \text{ мс}$, $\tau_{slow} = 750 \text{ мс}$. Провідність рецептора $AMPA$ описується рівнянням 6.2 з $\tau = 3 \text{ мс}$

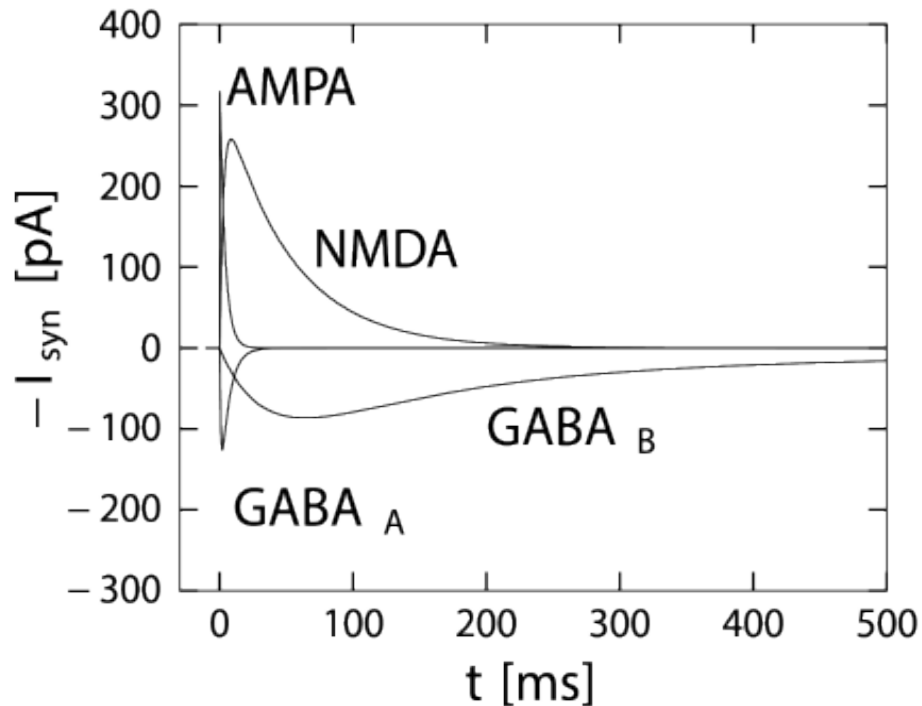


Рисунок 2.12 - динаміка постсинаптичного струму після 1 пресинаптичного сплеску в момент $t = 0$. $GABA_A$, $GABA_B$, AMPA, NMDA показані для постсинаптичного нейрона в спокої при $V = -65$ мВ. [6]

2.2.3 Синаптична пластичність

У нейробіології синаптична пластичність - це здатність синапсів посилюватися або слабшати з плином часу у відповідь на збільшення або зменшення їх активності. Синаптична пластичність є однією з важливих нейрохімічних основ навчання і пам'яті. Існує два типи пластичності:

- Довгочасна пластичність синапса
- Короткочасна пластичність синапса

Довгочасна депресія і довгочасне полегшення - це дві форми довготривалої пластичності, що тривають протягом декількох хвилин або більше, які виникають в збудливих синапсах.

Короткочасна пластичність відноситься до явища, при якому синаптична сила (постсинаптичний струм) змінюється з часом таким чином, що відображає

історію пресинаптичної активності. В експериментах спостерігали два типи пластичності, що мають протилежну дію на синаптичну силу. Вони відомі як короткочасне полегшення та короткочасна депресія. Короткочасне полегшення викликається припливом кальцію в термінал аксона після генерації спайка, що збільшує ймовірність вивільнення нейромедіаторів. Короткочасна депресія відбувається завдяки виснаженням нейромедіаторів, які були вивільнені під час синаптичної передачі.

При короткочасному полегшенні (Рис. 2.13А), ефект другого і третього спайків більший, ніж у першого спайка. Але після паузи 400 ефект приблизно такий, як і при першому спайку ($\tau_P = 200$ мс). При короткочасній депресії (Рис. 2.13В) послідовні спайки мають менший і менший ефект. Через 400 мс синапс частково відновився ($\tau_P = 500$ мс).

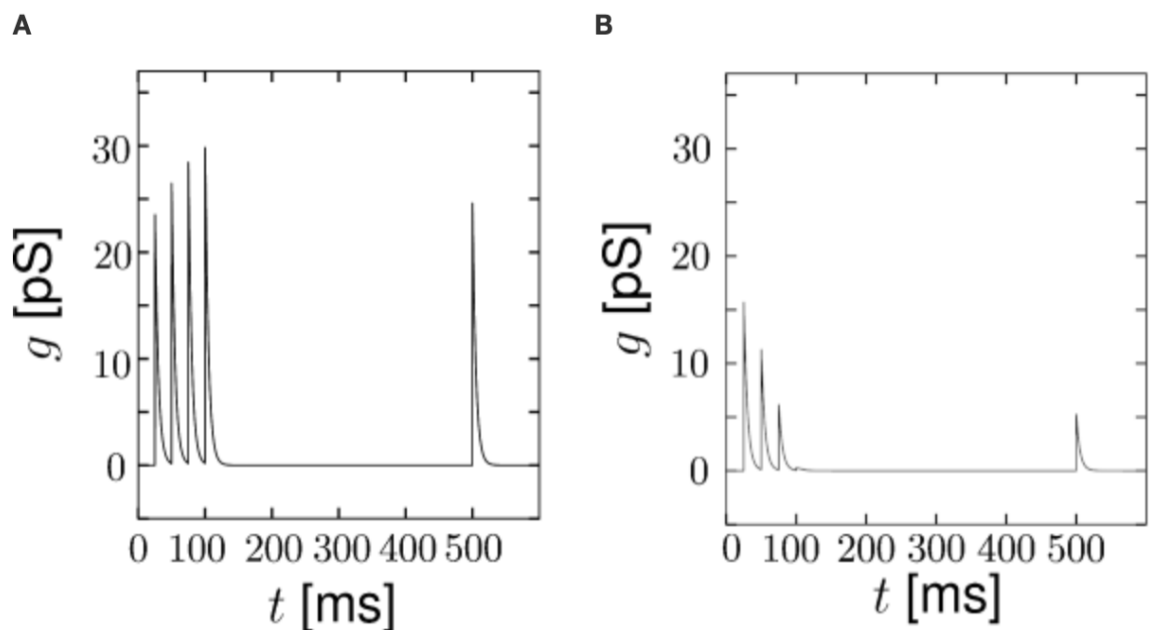


Рисунок 2.13 - короткочасна пластичність. Синапс активується 4-ма пресинаптичними спайками та п'ятим спайком через 400 мс. (А) короткочасне полегшення, (В) короткочасна депресія. [6]

В якості простої моделі синаптичного полегшення і депресії, ми враховуємо, що максимальна синаптична провідність \underline{g}_{syn} в рівнянні (2.10) та (2.11) залежить від частки P_{rel} пресинаптичних ділянок, що вивільняють нейромедіатор, то можна переписати рівняння (6.2) та (6.3) відповідно:

$$g_{syn}(t) = \underline{g}_{syn} P_{rel}(t) e^{-\frac{t-t'}{\tau}} \theta(t - t') \quad (2.14)$$

$$g_{syn}(t) = \underline{g}_{syn} P_{rel}(t) \left(1 - e^{-\frac{t-t'}{\tau_{rise}}} \right) \left(\alpha e^{-\frac{t-t'}{\tau_{fast}}} + (1 - \alpha) e^{-\frac{t-t'}{\tau_{slow}}} \right) \theta(t - t') \quad (2.15)$$

Тому полегшення і депресія можуть бути змодельовані як пресинаптичні процеси, які змінюють P_{rel} . З кожним пресинаптичним спайком число доступних нейромедіаторів в пресинапсі змінюється. Між спайками значення P_{rel} експоненціально повертається до свого значення спокою P_0 , таким чином, що:

$$\frac{dP_{rel}}{dt} = -\frac{P_{rel} - P_0}{\tau_P} + \gamma_F (1 - P_{rel}) \delta(t - t') \quad (2.16)$$

модель синапса з полегшенням, в якій τ_P константа часу, γ_F константа що контролює ступінь полегшення (*кількість* полегшення на спайк), і t' позначає час пресинаптичного спайку.

$$\frac{dP_{rel}}{dt} = -\frac{P_{rel} - P_0}{\tau_P} - \gamma_D P_{rel} \delta(t - t') \quad (2.17)$$

модель синапса з депресією, в якій, γ_D константа що контролює ступінь депресії (*кількість* депресії на спайк).

2.3 Дендрит

2.3.1 Кабельна теорія дендритів

Згідно з [6] кабельна теорія дендритів використовує математичні моделі для розрахунку електричного струму та напруги уздовж пасивних дендритів, які отримують синаптичні входи в різних місцях і часу.

Розглянемо дендрит, який розкладений на короткі циліндричні сегменти довжиною dx кожен (Рис. 2.14). Використовуючи закони Кірхгофа, ми знаходимо рівняння, які пов'язують напругу $u(t, x)$ на мембрані в місці x з поздовжніми та поперечними струмами. По-перше, поздовжній струм $i(x)$, що проходить через дендрит, спричиняє падіння напруги через поздовжній резистор R_L відповідно до закону Ома:

$$u(t, x + dx) - u(t, x) = R_L i(t, x) \quad (2.18)$$

де $u(t, x + dx)$ потенціал мембрани в сусідній точці $x + dx$.

Поперечний струм, який проходить через RC-коло, задається через $C \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + \sum_{ion} I_{ion}$ де сума іонних каналів - це всі іонні канали, які присутні в дендриті.

Закон Кірхгофа щодо збереження струму на кожному вузлі, дає нам наступне:

$$i(t, x + dx) - i(t, x) = C \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + \sum_{ion} I_{ion}(t, x) - I_{ext}(t, x) \quad (2.19)$$

Значення поздовжнього опору R_L , ємності C , іонних струмів I_{ion} , а також зовнішнього струму I_{ext} можна виразити у величинах на одиницю довжини r_L , c , i_{ion} та i_{ext} відповідно, а саме:

$$R_L = r_L dx \quad C = c dx \quad (2.20)$$

$$I_{ion}(t, x) = i_{ion}(t, x) dx \quad I_{ext}(t, x) = i_{ext}(t, x) dx$$

Співвідношення 2.20 показує той факт, що поздовжній опір і ємність збільшуються з довжиною циліндра. Аналогічно, загальна кількість поперечного струму збільшується з довжиною dx тому що поверхня, через яку може проходити струм, збільшується. Підставляючи ці співвідношення в рівняння 2.18 і 2.19, ділимо на dx і беремо $\lim_{dx \rightarrow 0}$ отримуємо:

$$\frac{\partial}{\partial x} u(t, x) = r_L i(t, x) \quad (2.21)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} i(t, x) = c \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + r_L \sum_{ion} i_{ion}(t, x) - i_{ext}(t, x) \quad (2.22)$$

Взявши похідну рівняння 2.21 по x , та підставивши результат в 2.22, отримаємо загальне рівняння кабелю:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) = cr_L \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + r_L \sum_{ion} i_{ion}(t, x) - i_{ext}(t, x) \quad (2.23)$$

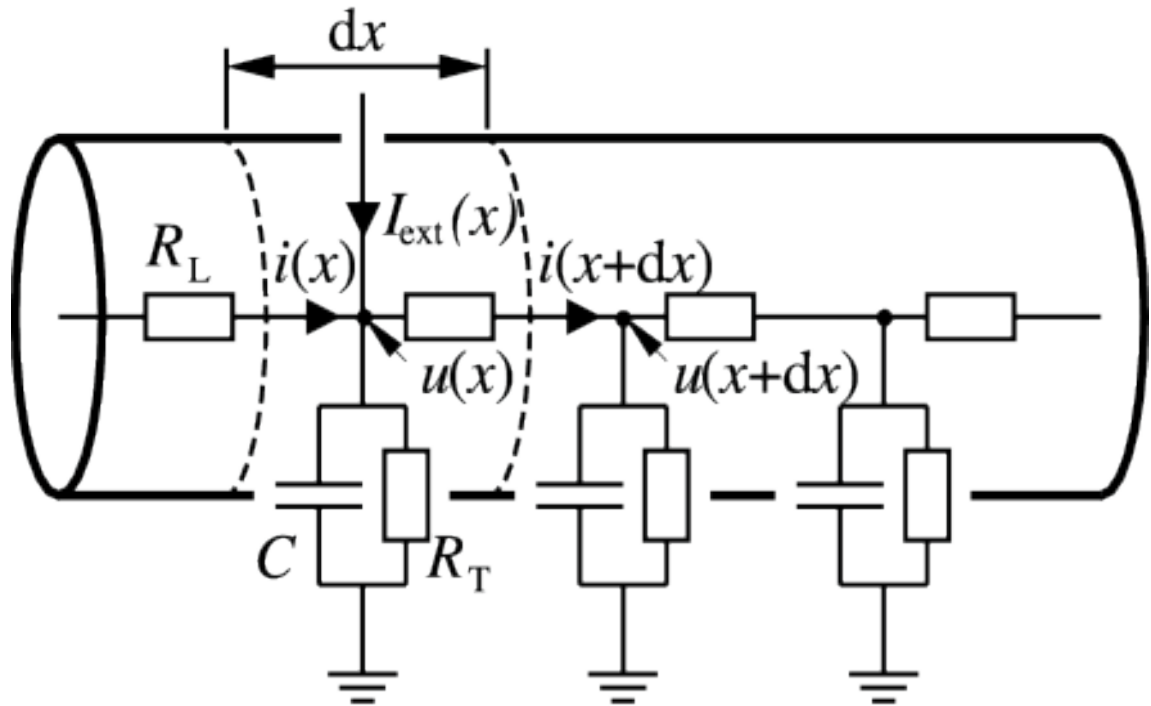


Рисунок 2.14 - частина дендриту та відповідна схема. Поздовжні та поперечні резистори позначаються R_L і R_T відповідно. Електроємність кожного сегменту позначається як C . [6]

2.3.2 Рівняння кабелю для пасивного дендриту

Іонні струми $\sum_{ion} i_{ion}(t, x)$ в рівнянні (2.23) можуть включати в себе безліч різних типів іонних каналів. Для простоти дендрит іноді вважається пасивним. Це означає, що щільність струму відповідає закону Ома $\sum_{ion} i_{ion}(t, x) = g_l(u - E_l)$, де $g_l = 1/r_T$ - провідність витоку на одиницю довжини, а E_l - рівноважний потенціал витоку.

Згідно з [6], ми введемо характерну шкалу довжини $\lambda^2 = r_T/r_L$, та константу часу для мембрани $\tau = r_T C$. Якщо помножити рівняння (2.23) на λ^2 отримаємо:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) = \tau \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + u(t, x) - E_l - r_T i_{ext}(t, x) \quad (2.24)$$

Після перетворення в одиниці без виміру,

$$x \rightarrow \hat{x} = \frac{x}{\lambda}, \quad t \rightarrow \hat{t} = \frac{t}{\tau} \quad (2.25)$$

і змінимо масштаб змінних струму і напруги,

$$i \rightarrow \hat{i} = \sqrt{r_T r_L} i, \quad i_{ext} \rightarrow \hat{i}_{ext} = r_T i_{ext}, \quad u \rightarrow \hat{u} = u - E_L \quad (2.26)$$

ми отримуємо рівняння кабелю

$$\frac{\partial}{\partial \hat{t}} \hat{u}(\hat{t}, \hat{x}) = \frac{\partial^2}{\partial \hat{x}^2} \hat{u}(\hat{t}, \hat{x}) - \hat{u}(\hat{t}, \hat{x}) + \hat{i}_{ext}(\hat{t}, \hat{x}) \quad (2.27)$$

в елегантній формі без одиниць виміру.

Рівняння кабелю можна легко інтерпретувати. Зміна напруги в часі та в розташуванні x визначається трьома різними вкладками. Перший член в правій частині рівняння (2.27) є дифузійним членом, який є позитивним, якщо напруга є опуклою функцією від x . Таким чином, напруга в точці x має тенденцію до збільшення, якщо значення u вище в околиці точки x , ніж в самій точці x . Другий доданок в правій частині рівняння (2.27) - це простий параметр згасання, який викликає експоненціальне згасання напруги в напрямку нуля. Нарешті, третій член - це вихідний член, який діє як неоднорідність в автономному диференціальному рівнянні. Це джерело може виникати через прикладеного ззовні струму або синаптичного входу, що надходить в місце розташування x .

2.3.3 Стаціонарне рішення рівняння кабелю

Для того щоб отримати інтуїтивне розуміння поведінки кабельного рівняння пасивного дендриту, ми шукаємо стаціонарні рішення рівняння (2. 27), наприклад рішення для $\partial u(t, x)/\partial t = 0$. У цьому випадку диференціальне рівняння в частинних похідних зводиться до звичайного диференціального рівняння в x , а саме:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) - u(t, x) = -i_{ext}(t, x) \quad (2.28)$$

Тоді загальне рішення однорідного рівняння з $i_{ext}(t, x) \equiv 0$ є:

$$u(t, x) = c_1 \sinh(x) + c_2 \cosh(x) \quad (2.29)$$

що легко перевірити, взявши другу похідну по x . Тут c_1, c_2 - постійні, які визначаються граничними умовами.

Рішення для не зникаючого вхідного струму можна знайти стандартними методами. Для стаціонарного вхідного струму $i_{ext}(t, x) = \delta(x)$, локалізованого при $x = 0$, і граничних умов $u(\pm \infty) = 0$, ми знаходимо:

$$u(t, x) = \frac{1}{2} e^{-|x|} \quad (2.30)$$

Це рішення (Рис. 2.15) дано в одиницях внутрішньої шкали довжини $\lambda = \sqrt{r_T/r_L}$. Якщо ми замінимо фізичні одиниці, ми побачимо, що λ - це довжина, на якій потенціал стаціонарної мембрани падає в $1/e$ раз. У літературі λ згадується як шкала електротонічної довжини. Типові значення питомого опору внутрішньоклітинного середовища і клітинної мембрани складають $100 \Omega \text{cm}^2$ і $30 k\Omega \text{cm}^2$ відповідно. В дендриті з радіусом $\rho = 1 \mu\text{m}$, поперечний і поздовжній опір становлять $r_L = \frac{100 \Omega \text{cm}^2}{\pi \rho^2} = 3 * 10^5 \Omega \mu\text{m}^{-1}$, $r_L = \frac{30 k\Omega \text{cm}^2}{2\pi \rho} = 5 * 10^{11} \Omega \mu\text{m}$. Відповідна довжина електротонічної шкали становить $\lambda = 1,2$ мм. Слід зазначити,

що довжина електротонічної шкали може бути значно менше, якщо поперечна провідність збільшується, наприклад, через відкриті іонних каналів.

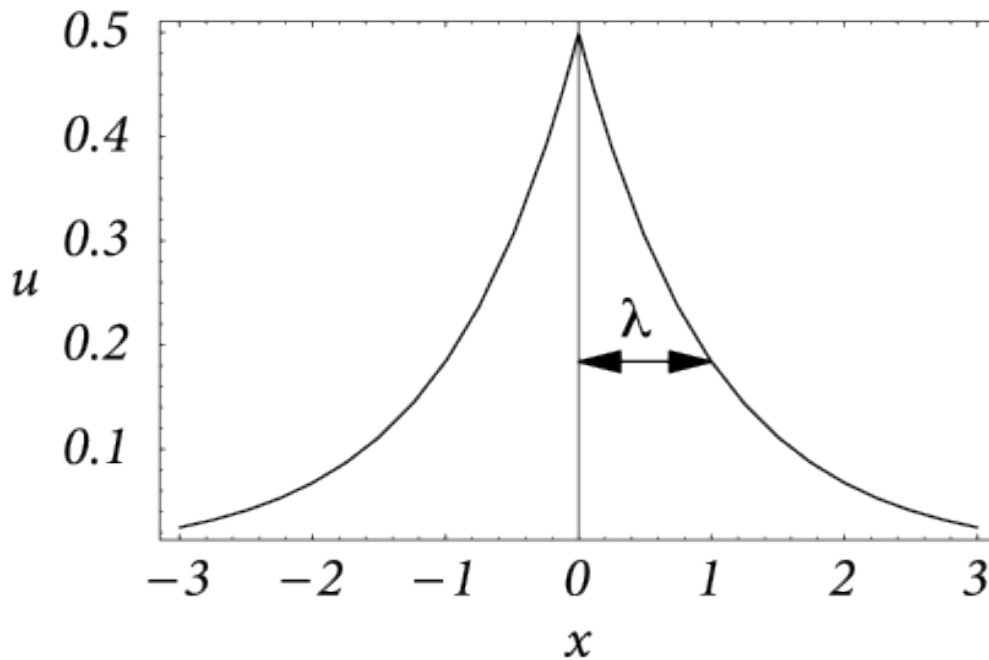


Рисунок 2.15 - стаціонарне рішення рівняння кабелю з постійним струмом одиничної сили, що вводиться при $x = 0$, тобто $i_{ext}(t, x) = \delta(x)$. Шкала електротонічної довжини λ - це відстань, на якому мембранний потенціал падає до $1/e$ від свого початкового значення. [6]

Для довільного стаціонарного вхідного струму $i_{ext}(x)$ рішення рівняння (2.27) можна знайти за допомогою суперпозиції переведених фундаментальних рішень (2.30), а саме:

$$u(t, x) = \frac{1}{2} \int dx' e^{-|x-x'|} i_{ext}(x') \quad (2.31)$$

Це приклад функціонального підходу Гріна, застосованого тут до стаціонарного випадку. Загальний залежний від часу випадок буде розглянуто в наступному розділі.

2.4 Аксон

Збудження у вигляді потенціалу дії покидає тіло нейрона по його відростку, який називається аксоном [5]. Для того щоб ПД передавався швидко, аксон знаходиться в мієлінізованій структурі яка виступає гарним ізолятором. Мієлін переривається приблизно через кожні 0,5-1,5 мм; це пов'язано з тим, що окремі ділянки мієліна утворюються в результаті того, що спеціальні клітини в дуже ранній період розвитку організму (в основному ще до народження) обволікають невеликі ділянки аксона.

Мієлін навколо аксона дозволяє передавати сигнали в 100 швидше ніж в волокні без мієліну. У той же час відомі захворювання нервової системи людини, які пов'язані з демієлінізацією нервових волокон, що супроводжується важкими стражданнями. До найвідоміших відноситься розсіяний склероз. Але для початку розглянемо передачу сигналу в немієлінізованому волокні.

Незбуджені ділянки мембрани волокна, негативні всередині (Рис. 2.16). Між збудженою і незбудженою ділянками мембрани виникає різниця потенціалів і починає протікати струм. На малюнку це відображено лініями струму, що перетинають мембрану з боку клітини - вихідний струм, який деполяризує сусідню незбуджену ділянку волокна. Збудження рухається по волокну тільки в одному напрямку (показано стрілкою) і не може піти в іншу сторону, так як після збудження ділянки волокна в ньому настає рефрактерність - зона незбудженості. Відомо що деполяризація призводить до відкриття потенціал-залежних натрієвих каналів і в сусідній ділянці мембрани розвивається потенціал дії. Потім натрієвий канал інактивується і закривається, що і призводить до зони незбудженості волокна. Ця послідовність подій повторюється для кожного сусідньої ділянки волокна. На кожне таке збудження витрачається певний час. Спеціальні дослідження показали, що швидкість проведення збудження немієлінізованих волокон пропорційна їх діаметру: чим більше діаметр, тим вище швидкість руху імпульсів. Наприклад, немієлінізовані

волокна, які проводять збудження зі швидкістю 100 - 120 м/с, повинні мати діаметр близько 1000 мкм (1 мм).

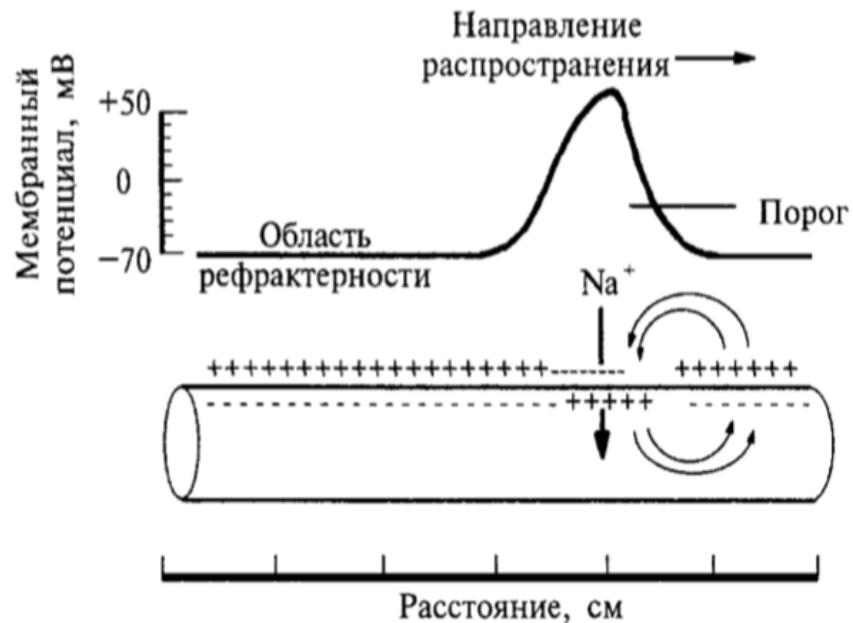


Рисунок 2.16 - розповсюдження ПД в немієлінізованому волокні. [5]

Практично всі нервові волокна в центральній нервовій системі людини мають мієлінові структури. На Рис. 2.17 показано, що якщо уздовж волокна, покритого мієліном, реєструвати проходження збудження, то потенціал дії виникає тільки в перехоплення Ранв'є. Вихід струму в цьому випадку можливий тільки через ті ділянки мембрани, які знаходяться на стику між двома ділянками мієліну.

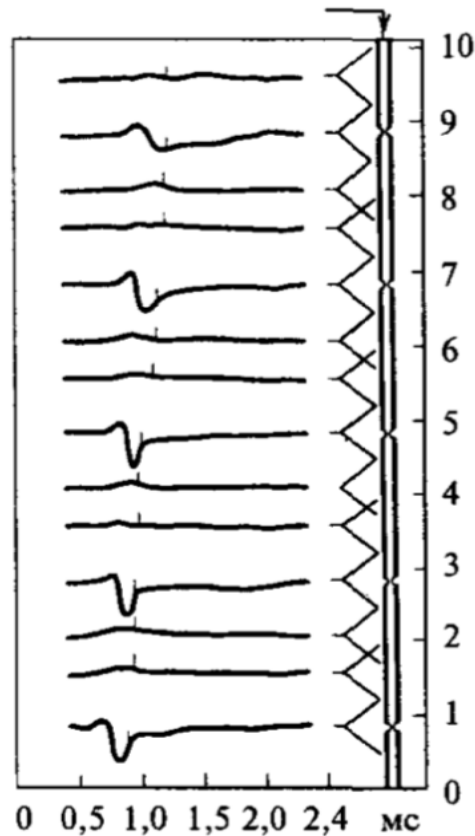


Рисунок 2.17 - розповсюдження ПД по мієлінізованому волокні. Вісь абсцис – час який пройшов з моменту генерації ПД. Вісь ординат – відстань вздовж волокна(мм). [5]

2.4.1 Немієлінізований аксон

Математичний опис мембранного потенціалу в аксоні ідентичний опису дендритів з активними іонними каналами. Немієлінізованні аксони містять натрієві і калієві канали, рівномірно розподілені по всій довжині. Класичним прикладом є гігантський аксон кальмара, досліджений Ходжкіна і Хакслі. Модель Ходжкіна-Хакслі, була розроблена для сегмента малого аксона. Загальне рівняння для іонних каналів, вбудованих в пасивну мембрану, має вигляд:

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(t, x) = cr_L \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + r_L i_{ion}(t, x) + r_L(t, x)(u(t, x), E_l)$$

$$i_{ion}(t, x) = g_{Na}m^3(t, x)h(t, x)(u(t, x) - E_{Na}) + g_Kn^4(t, x)(u(t, x) - E_K)$$

2.4.2 Мієлінізований аксон

Даний тип аксонів має натрієві і калієві канали тільки в обмежених сегментах, званих вузлами Ранв'є. Ці вузли утворюють тільки 0,2% від довжини аксона, інші вважаються пасивною мембраною, яка обгорнута в мієлінових оболонку. Мієлін в основному знижує ємність мембрани C і збільшує опір R_T .

Потенціал дії розповсюджується стрибкоподібно від одного перехвату Ранв'є. Однак по мієлінізованих ділянках мембрани теж повинна відбуватися передача збудження. У цих ділянках деполяризація поширюється по мембрані пасивним способом. Оскільки клітина заповнена внутрішньоклітинною рідиною, яка є досить хорошим провідником, тому що містить вільні заряджені частинки, зокрема, позитивно заряджені іони металів, то в результаті виникнення на мембрані в області перехоплення Ранв'є потенціалу дії і, відповідно, різниці потенціалів, на сусідніх ділянках мембрани виникають струми заряджених частинок, і ці струми, поширюючись по волокну, несуть з собою деполяризацію

Отже, припускаючи, що вузли в рівній мірі розділені мієлінізованим сегментом довжини L , ми можемо змодельовати еволюцію мембранного потенціалу в кожному вузлі u_n [6]. Динаміка ідеалізованих мієлінізованих аксонів підпорядковується рівнянню Кірхгофа з опором $R_L = Lr_L$, який замінює мієлінізований сегмент

$$C \frac{du_n(t)}{dt} = \frac{1}{Lr_L} (u_{n+1}(t) - 2u_n(t) + u_{n-1}(t)) - \sum_{ion} I_{ion,n}(t)$$

де C - загальна ємність вузла

2.5 Компартментальні моделі

Ми бачили, що аналітичні рішення можуть бути дані для напруги вздовж пасивного кабелю з однорідними геометричними і електричними властивостями. Якщо ми хочемо застосувати наведені вище результати для опису мембранного потенціалу вздовж дендритного дерева нейрона, ми стикаємося з декількома проблемами, навіть якщо ми нехтуємо «активними» провідностями які утворилися завдяки нелінійним іонним каналам.. Численні біфуркації і зміни діаметра і електричних властивостей уздовж дендрита ускладнюють аналітичне рішення.

Чисельна обробка рівнянь в частинних похідних, таких як рівняння кабелю, вимагає дискретизації просторової змінної. Отже, всі похідні по просторовим змінним апроксимуються відповідним різницеvim коефіцієнтом. По суті, ми повертаємося до дискретної моделі на Рис. 2.14, яка використовувалася в якості відправної точки для виведення рівняння кабелю. Після дискретизації ми маємо велику систему звичайних диференціальних рівнянь для мембранного потенціалу в обраних точках дискретизації як функції часу. Ця система звичайних диференціальних рівнянь може бути оброблена стандартними чисельними методами.

Для чисельного визначення мембранного потенціалу складного дендритного дерева використовуються компартментальні моделі [6], які є результатом вищезгаданої дискретизації. Дендритне дерево ділиться на невеликі циліндричні відсіки з приблизно рівномірним мембранним потенціалом. Кожен відсік характеризується своєю ємністю і поперечною провідністю. Сусідні відсіки пов'язані позовжнім опором, яке визначається їх геометричними властивостями (Рис. 2.18).

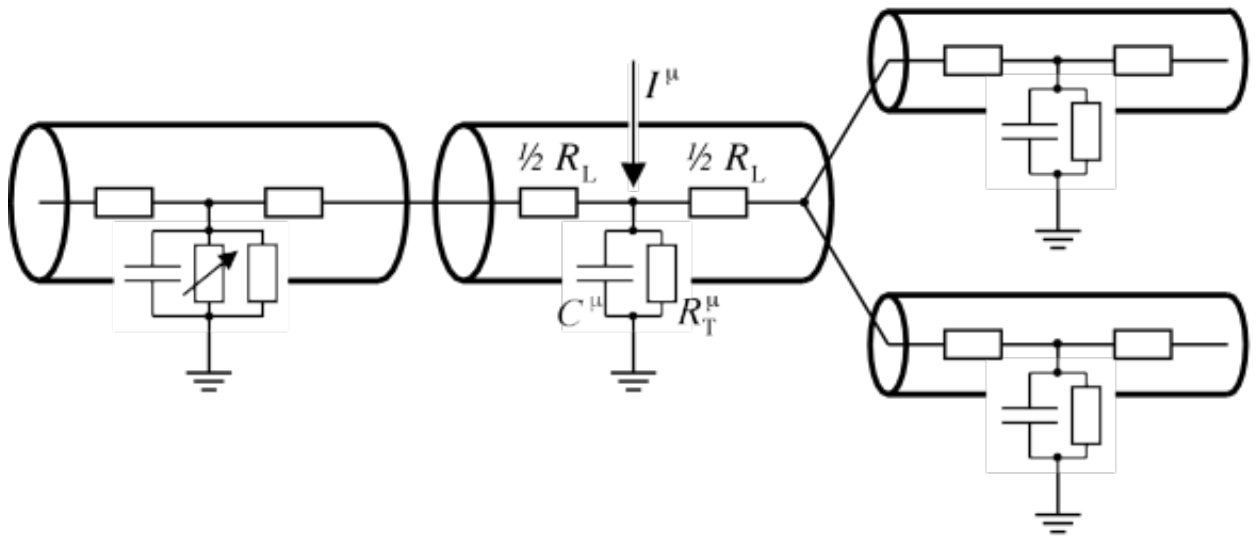


Рисунок 2.18 - модель нейрона з декількома відділеннями. Дендритні відсіки з мембранної ємністю C^μ і поперечним опором R_T^μ пов'язані поздовжнім опором $r^{v\mu} = (R_T^v + R_T^\mu)/2$, Зовнішній вхід в до відділення μ позначається I^μ , Деякі або всі відділення можуть також містити нелінійні іонні канали (резистор зі змінним опором в крайньому лівому відділенні).

Коли використовуються чисельні методи для визначення потенціалу мембрани уздовж дендритного дерева, деякі або всі відсіки можуть бути обладнані також нелінійними іонними каналами. Таким чином можуть бути вивчені ефекти нелінійного інтегрування синаптичного входу. Крім практичних проблем, які виникають через зростаючу складності основних диференціальних рівнянь, концептуальні проблеми пов'язані з різко зростаючою кількістю вільних параметрів. Щоб уникнути цих проблем, все нелінійні іонні канали, відповідальні за генерацію піків, зазвичай об'єднуються разом в сомі, а дендритне дерево розглядається як пасивний кабель.

2.5.1 Приклад компартментальної пірамідальної клітини

На Рис. 2.19 проілюстровано компартментальний підхід з моделлю нейрона. На Рис. 2.19А зображено реконструкцію повної морфології кортикального пірамідального нейрона із позначенням місця введення струму та вимірюванням "1" у сомі та "2" у дендриті.

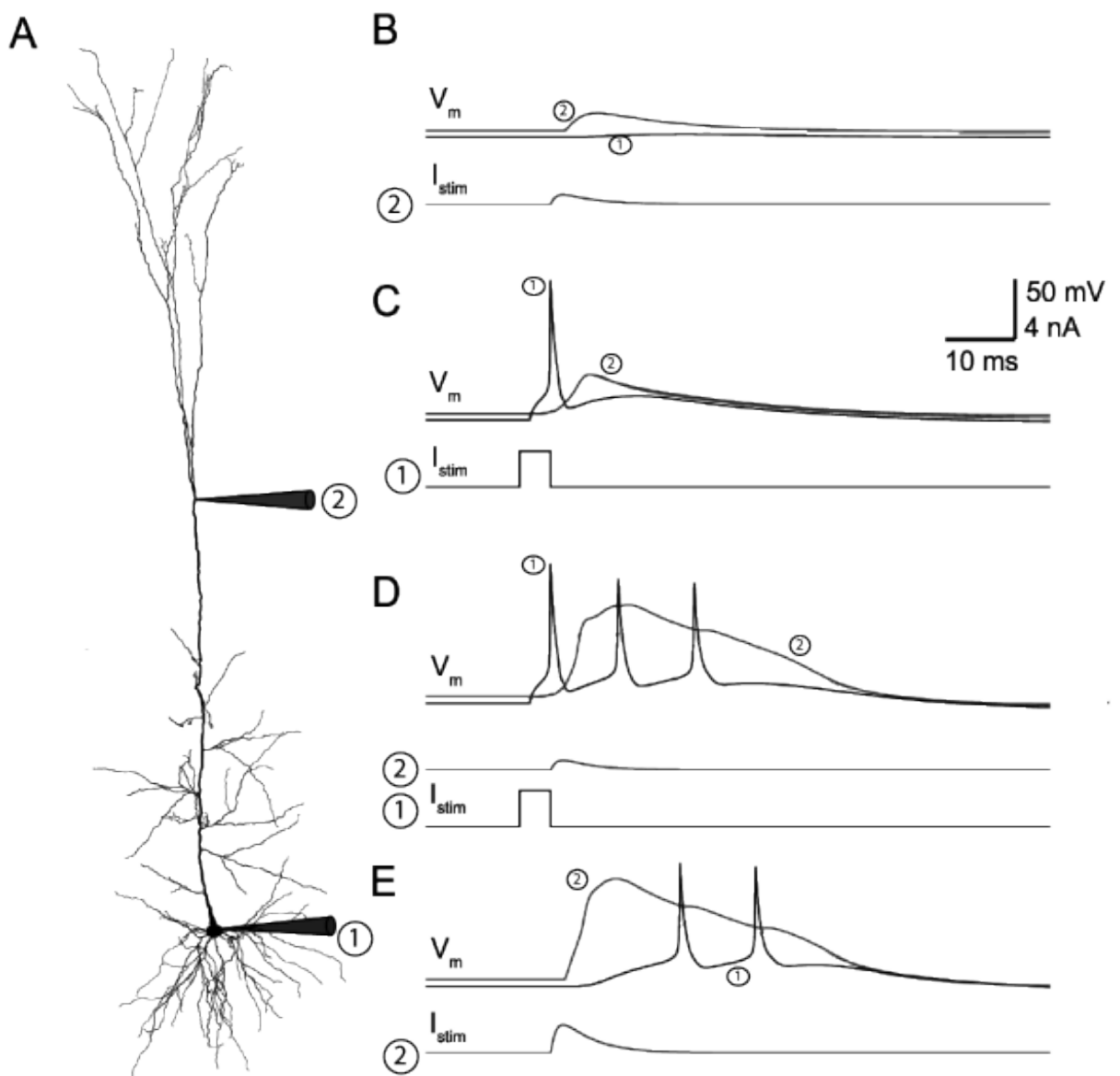


Рисунок 2.19 - потенціал дії в компартментальній моделі кортикального нейрону. [6]

На Рис. 2.19В зображено як в дендрит "2" вводиться струм I_{stim} , імітуючи збудливий постсинаптичний струм. Модель реагує на поточну ін'єкцію, з відхиленням напруги у дендриті V_m "2", але без будь-яких відхилень у сомі V_m "1".

На Рис. 2.19С в сому "1" надходить імпульс струму I_{stim} , який викликає потенціал дії в сомі V_m "1", який поширюється назад у вигляді більш широкого імпульсу напруги в дендрит, V_m "2".

На Рис. 2.19D зображено як в сому "1" надходить імпульсу соматичного струму I_{stim} і в дендрит "2" вводиться струм, імітуючи збудливий постсинаптичний струм й разом, ці два струми(потенціал дії від соми, який поширюється назад), активують кальцієві струми в дендриті і викликають потенціали дії в сомі.

На Рис. 2.19Е зображено як в дендрит "2" вводиться струм I_{stim} , єдиний, але великий постсинаптичний струм, який також може активувати кальцієві струми і привести до потенціалу дії в сомі.

Програмні інструменти, такі як NEURON [9] або GENESIS [11] дозволяють дослідникам створювати детальні компартментальні моделі нейрона будь-якого типу. Морфологія такої детальної моделі обмежена анатомічною реконструкцією відповідного «реального» нейрона. Це можливо, якщо довжина, розмір та орієнтація кожного дендритного сегмента вимірюються під мікроскопом після заповнення нейрона відповідним барвником. Перед анатомічної реконструкцією електрофізіологічні властивості нейрона можна охарактеризувати, стимулюючи нейрон електричним струмом, який залежить від часу. Наявність певних типів іонних каналів може бути виведено генетичними методами зі складу внутрішньоклітинної рідини, взятої з нейрона. Розподіл іонних каналів в дендриті, ймовірно, є найменш обмеженим параметром. Це іноді виводиться з іншого набору експериментів на нейронах, що належать до

того ж класу. Всі експериментальні знання про нейрон потім конденсуються в обчислювальній моделі нейрона.

Повна морфологія розділена на 200 відсіків, жоден з яких не перевищує $20\mu\text{m}$ в довжину. Кожен відсік має свою специфічну динаміку, яка визначається: внутрішньоклітинної іонної концентрацією, поперечним потоком іонів через змодельовані іонні канали та поздовжнім потоком струму в з'єднаних відсіках. Ємність мембрани встановлена на $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ для соми та аксона і до $2\mu\text{F}/\text{cm}^2$ в дендритах. Коктейль іонних струмів розподіляється за різними відсіках.

Ця детальна компартментальна модель може якісно відтворити деякі особливості пірамідальних нейронів (Рис. 2.19). Наприклад, невелика ін'єкція дендритного струму призводить до короткочасного збільшення дендритного напруги, але тільки до невеликого ефекту в сомі (Рис. 2.19В). Досить великий імпульс струму в сомі ініціює не тільки сплеск в сомі, а й назад поширюється потенціал дії, що поширюється в дендритах (Рис. 2.19С). Саме присутність натрієвих і калієвих струмів в дендриті підтримує зворотне поширення. Щоб активувати дендритні кальцієві канали, потрібно або велика дендритна ін'єкція, або збіг між потенціалом дії який поширюється назад і невеликою дендритною ін'єкцією (Рис. 2.19 D-E). Активація кальцієвих каналів викликає великий і тривалий (близько 40 мс) струм деполяризації, який поширюється вперед до соми, де він в кінцевому підсумку викликає вибух потенціалів дії.

Висновок до 2-го розділу

З інформації яка була надана в даному розділі, впливає те що:

- 1) Нейрони є досить складною структурою.
- 2) Існують методи які дозволяють описати виникнення потенціалу дії в нейроні.
- 3) Існують методи які дозволяють описати передачу потенціалу дії в аксоні та через синапс.
- 4) Сучасний підхід дискретизації нейрону за допомогою компартментальної моделі дозволяє змодельовати широкий спектр поведінки даного нейрону.

РОЗДІЛ 3. МОДЕЛЮВАННЯ КОЛОНКИ НЕОКОРТЕКСУ

3.1 NEURON

NEURON - це середовище для моделювання окремих нейронів та нейронних мереж. Він надає інструменти для зручної побудови, управління та використання моделей в числовому та ефективно обчислювальному вигляді. Це середовище особливо добре підходить для задач, які тісно пов'язані з експериментальними даними, особливо такими, які пов'язані з клітинами зі складними анатомічними і біофізичними властивостями.

NEURON спочатку був розроблений для полегшення роботи з нейронними моделями, в яких складні мембранні властивості і розширена геометрія грають важливу роль. Фундаментальні принципи, що лежать в основі розробки і реалізації NEURON, докладно описані в книзі [9], але тут корисно коротко їх викласти. NEURON сформульований навколо поняття безперервних кабельних секцій, які можуть бути пов'язані один з одним, щоб сформувати будь-який вид розгалуженого кабелю. Кожній секції можуть бути призначені властивості, які постійно змінюються в залежності від положення по його довжині. Також користувач може визначити біофізичні властивості мембрани і цитоплазми через описання в термінах диференціальних рівнянь. Ці описи моделей складені таким чином, що напруга мембрани може бути ефективно розрахована з використанням методу неявного інтегрування, оптимізованого для розгалужених структур. НОС був оригінальним мовою програмування, підтримуваним NEURON, але також NEURON може бути запрограмований в Python.

Мета полягає в тому, щоб повністю відокремити фізичні властивості нейрона від чисельного питання, таким чином, допомогти досліднику зосередитися на біології, а не на обчислювальних деталях. Таким чином,

NEURON надає користувачеві велику обчислювальну потужність, особливо для вивчення моделей, які тісно пов'язані з експериментальними.

3.2 Проект Blue Brain

Проект Blue Brain - це швейцарська дослідницька ініціатива в області обчислювальної нейробиології, метою якої є створення біологічно деталізованих цифрових реконструкцій нейронів та симуляцій мозку гризуна і, в кінцевому рахунку, людського мозку.

Проект був заснований в травні 2005 року мозок у Федеральній політехнічній школі Лозанни (EPFL) в Швейцарії. Його місія полягає в використанні біологічно деталізованих цифрових реконструкцій та симуляцій мозку ссавців для визначення основних принципів структури і функціонування мозку.

Реконструкції та симуляції, завдяки використанню суперкомп'ютера Blue Gene з програмним забезпеченням NEURON, пропонують принципово новий підхід до розуміння багаторівневої та багатовимірної структури мозку та його функцій.

Моделювання поведінки нейронів перетворює розуміння мозку в задачу яка піддається розв'язанню, надаючи новий інструмент для вивчення складних взаємодій на різних рівнях організації мозку, від генів до розумового процесу.

У 2015 році проект Blue Brain, опублікував статтю - цифрова реконструкції неокортикальної мікросхеми[1]. Дослідження підтвердило можливість створення і моделювання цифрової копії частини мозку.

Стаття, яка з'явилася в журналі Cell, являє собою найбільш повний опис будь-якої неокортикальної мікросхеми на сьогоднішній день. Ця стаття надає повну цифрову карту всіх клітин і синапсів в блоці нервової тканини і описує експерименти, що повторюють ряд попередніх експериментів *in vivo*. Іншими

словами, цифрова копія частини мозку Blue Brain поводитьсь як справжня частина мозку.

Що найбільш важливо, це дослідження висуває аргумент на користь симуляції як нового, корисного методу в нейробіології. Це доводить, що ми досить добре розуміємо основні властивості компонентів і взаємозв'язків мозку, щоб мати можливість реконструювати і моделювати певні фізіологічні функції. Це просування робить можливим, в принципі, реконструювати людський мозок, навіть якщо ми ніколи не зможемо виміряти всі його частини.

Дані та нейронні моделі, що використовувались при реконструкції неокортикальної мікросхеми, доступні на порталі Blue Brain – у вільному доступі.

3.3 Реконструкція в зменшеному масштабі

Ця дипломна робота ґрунтується на роботі проекту BlueBrain [1]. Цей проект в 2015 представив першу в світі реконструкцію мікросхеми соматосенсорної кори щура. Реконструкція використовує принципи клітинної і синаптичної організації для алгоритмічного відновлення детальної анатомії і фізіології з рідкісних експериментальних даних.

Для того щоб це зробити, вони провели великий об'єм роботи по збору, дослідженню, структуруванню даних в області нейробіології. Завдяки цим даним в цій роботі я зміг реконструювати неокортикальну колонку в меншому масштабі, й перевірити її на валідність.

3.3.1 Підготовка до симуляції

Команда ВВР експериментальним шляхом вивела розмір та густину колонки нейронів 6 щурів (Рис. 3.1) та розмітила 14000 нейронів, цих щурів. З

цих 14000, лише 2052 були достатньо добре пофарбованими щоб провести класифікацію на 55 m-типів. Але лише для 1009 нейронів, змогли провести цифрову реконструкцію.

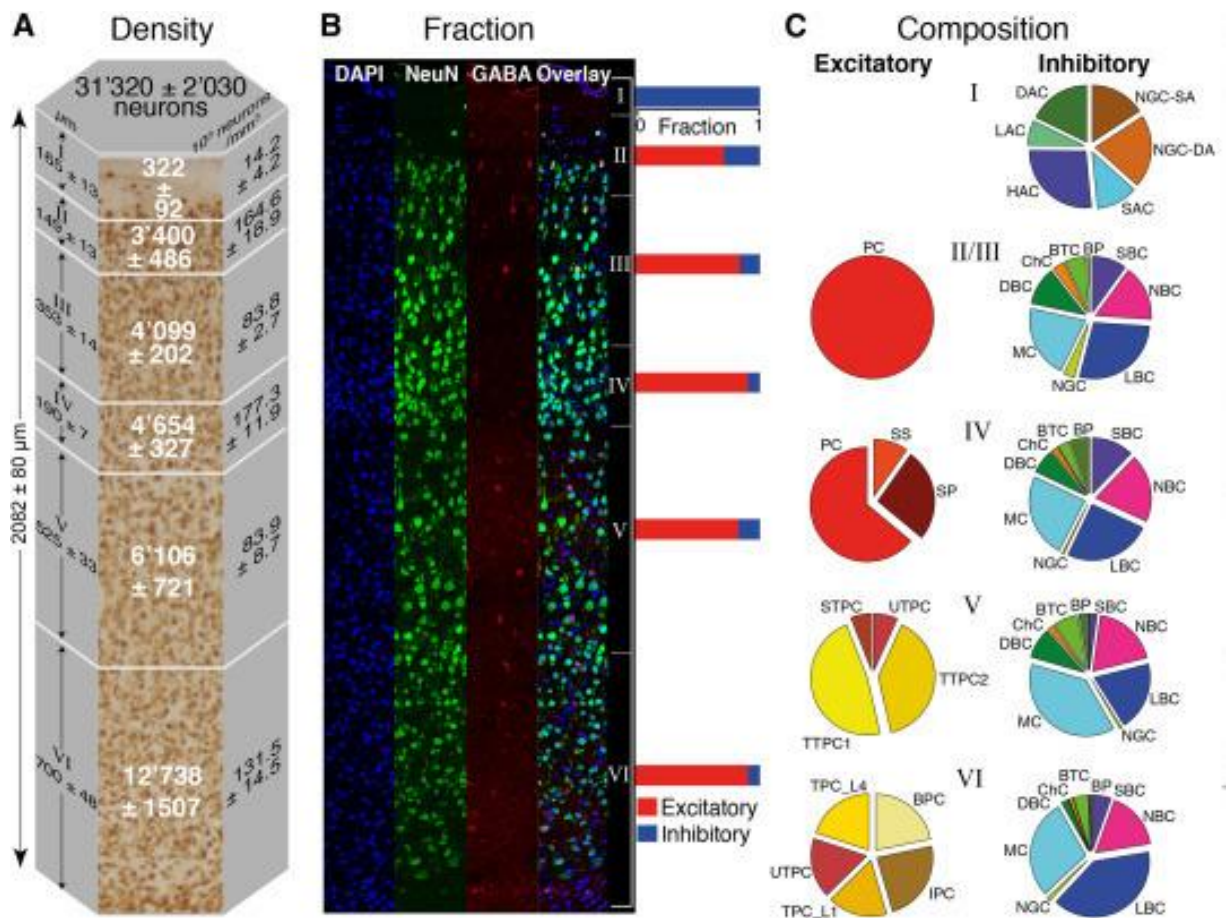


Рисунок 3.1 - щільність нейронів і склад і розміри мікросхем.

(А) Густині та чисельність нейронів. Позначення має вигляд середнє значення ± стандартне відхилення. Ліва колонка відображає пошарові розміри.

Середня колонка відображає пошарово кількість нейронів. Права колонка відображає пошарово густину нейронів. (В) Візуалізації імуногістохімічного маркування. Справа від блоку візуалізації, зображені частки збуджуючих

(червоних) і гальмівних (синіх) нейронів в кожному шарі. (С) Доля, пошарово, гальмівних (зліва) і збуджуючих (праворуч) нейронів різних m-типів. [1]

Для цих 1009 нейронів зробили класифікацію, засновану на кластеризації характерних ознак. Данна кількість нейронів забезпечила початковий пул цифрових моделей, необхідних для реконструкції мікросхеми. Команда ВВР, розмістила у відкритий доступ, дані про кожний морфо-електричний тип нейрона з початкового пулу. Ці дані містять інформацію про:

- Морфологію
- Біофізику
- Синапси
- Тонічну деполяризація
- Пошаровий розподіл нейронів
- Коннектом

В дипломній роботі, на основі цих даних, був розроблений алгоритм на Python, який з урахуванням пошарового розподілу нейронів та коннектому, з'єднував через синапси нейрони різних морфо-електричних типів та відтворював неокортикальні колонки різних масштабів. Також був розроблений програмний код на Python, який дозволяв корегувати кількість нейронів в колонці згідно необхідного масштабу. Оскільки метою роботи було зменшення розмірності, то ми змоделювали 2 окремі колонки, скорегувавши кількість нейронів в колонці таким чином, щоб приблизно 5% та 15% від біологічних даних, були представлені в реконструкції. Загальна кількість нейронів в колонка 5% та 15% склала 1442 та 4161 відповідно. Результат нашого розподілу відображений на Рис. 3.2.

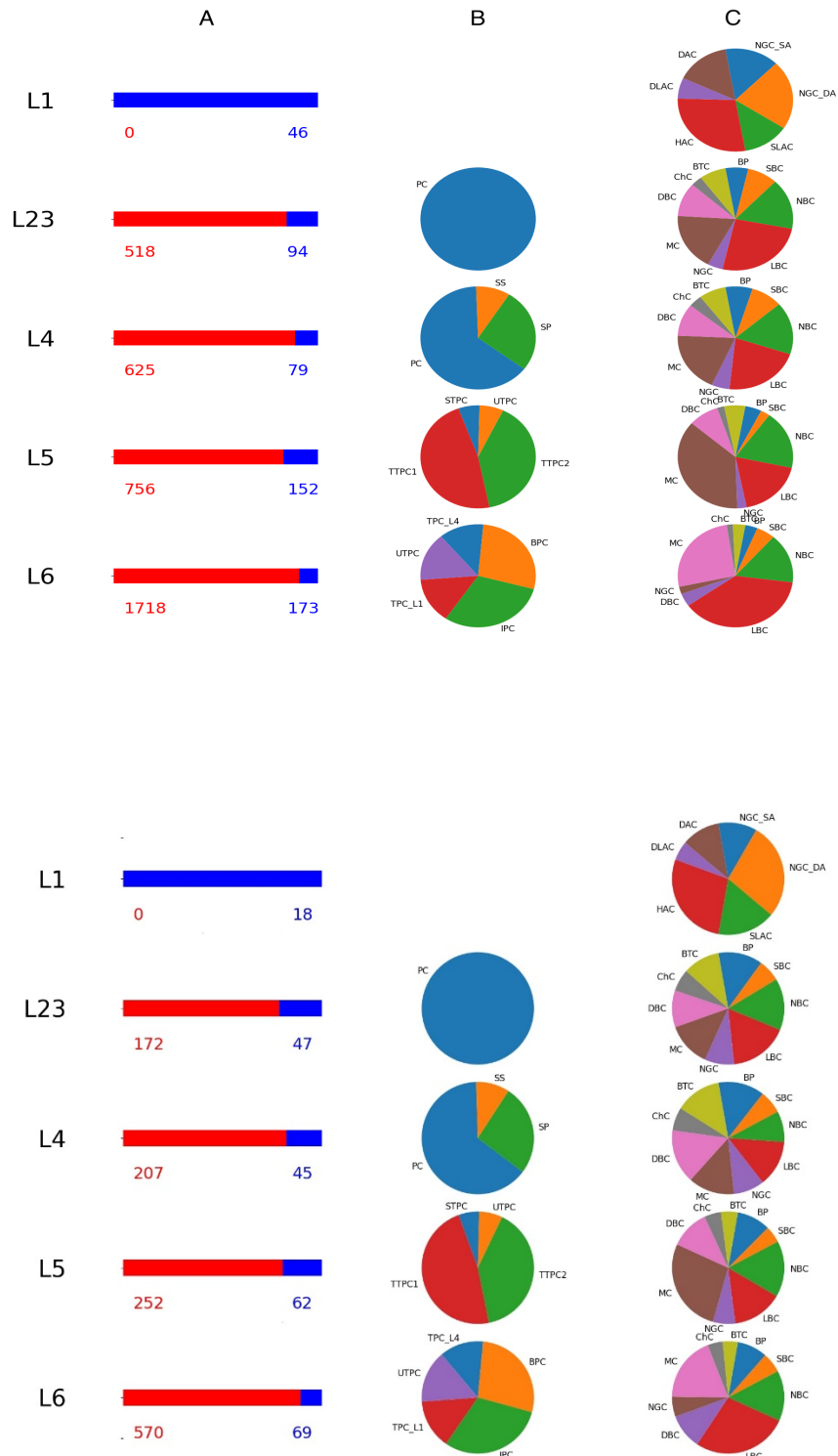
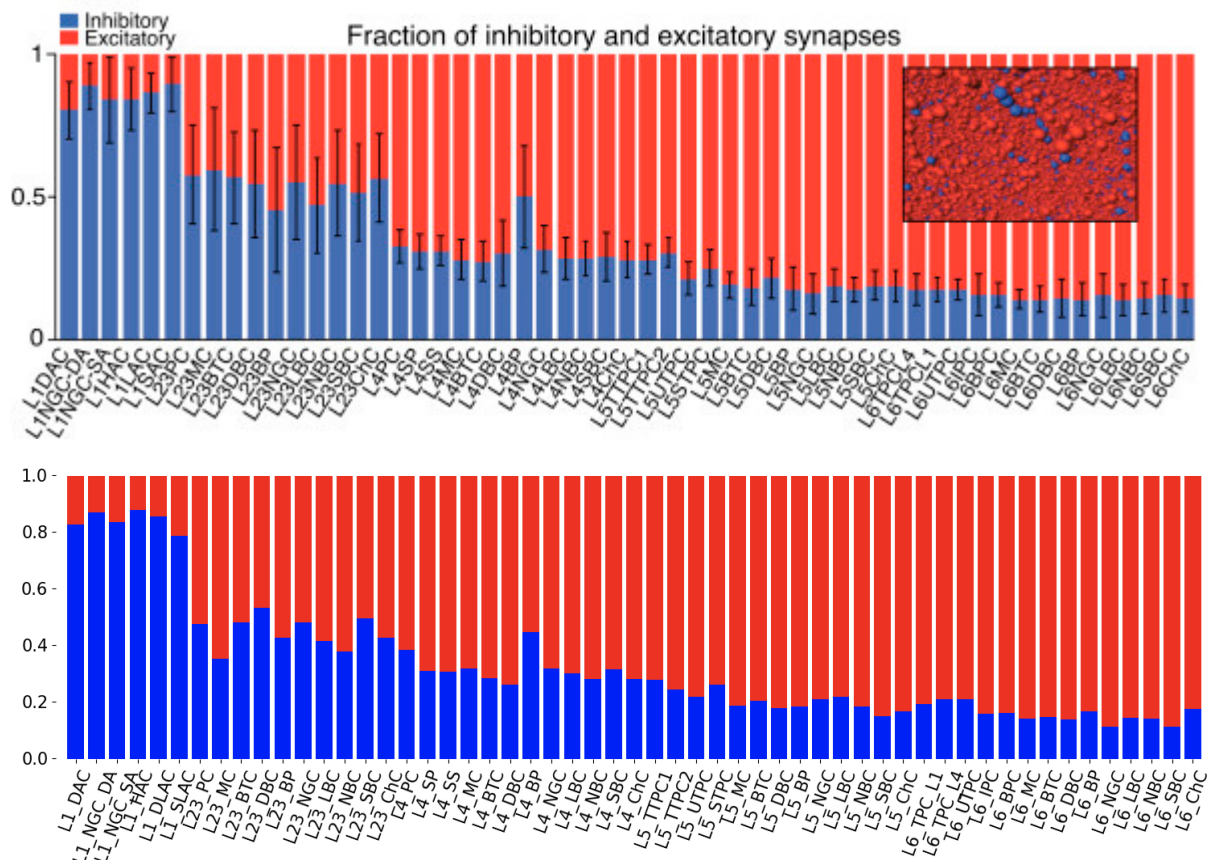


Рисунок 3.2 - пошарове відображення розподілу нейронів в реконструкції. Зверху для 15% колонки, знизу для 5% колонки.(А) Частка збуджуючих (червоний), та гальмівних(синій) нейронів. (В) Доля, пошарово,

гальмівних нейронів різних m-типів. (С) Доля, пошарово, збуджуючих нейронів різних m-типів

Варто зазначити що основною проблемою було не тільки зменшити розмірність, а й зберегти відповідну структуру міжнейронних зв'язків яка була представлена в біологічній колонці, тобто – з'єднати нейрони через синапси, відповідно до їх розподілу та коннектому (Рис. 3.3).



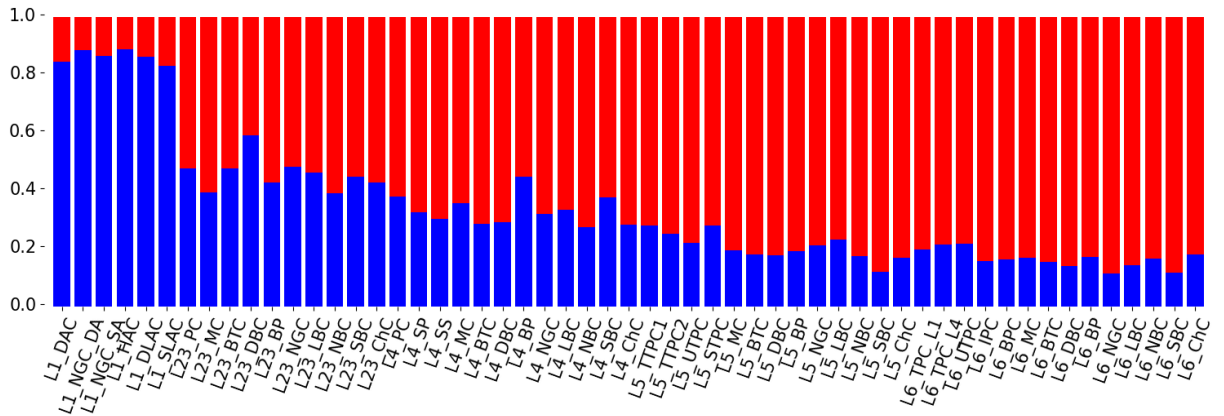


Рисунок 3.3 - середнє співвідношення збуджуючих та гальмівних синапсів на один m-тип. Згори – результати команди VBP, в центрі змодельована 15% колонка, знизу змодельована 5% колонка

3.3.2 Результати симуляція VBP

VBP отримали результати з імітації спонтанної активності під час тонічної деполяризації. У цих умовах нейрони, що належать всім m-типам, були активні, і в мережі з'явилися спонтанні повільні коливальні сплески, ініційовані в L5, що поширюються до L6, а потім до L4 і L23 з вторинними сплесками, що поширюються назад до L6 (Рис. 3.4).

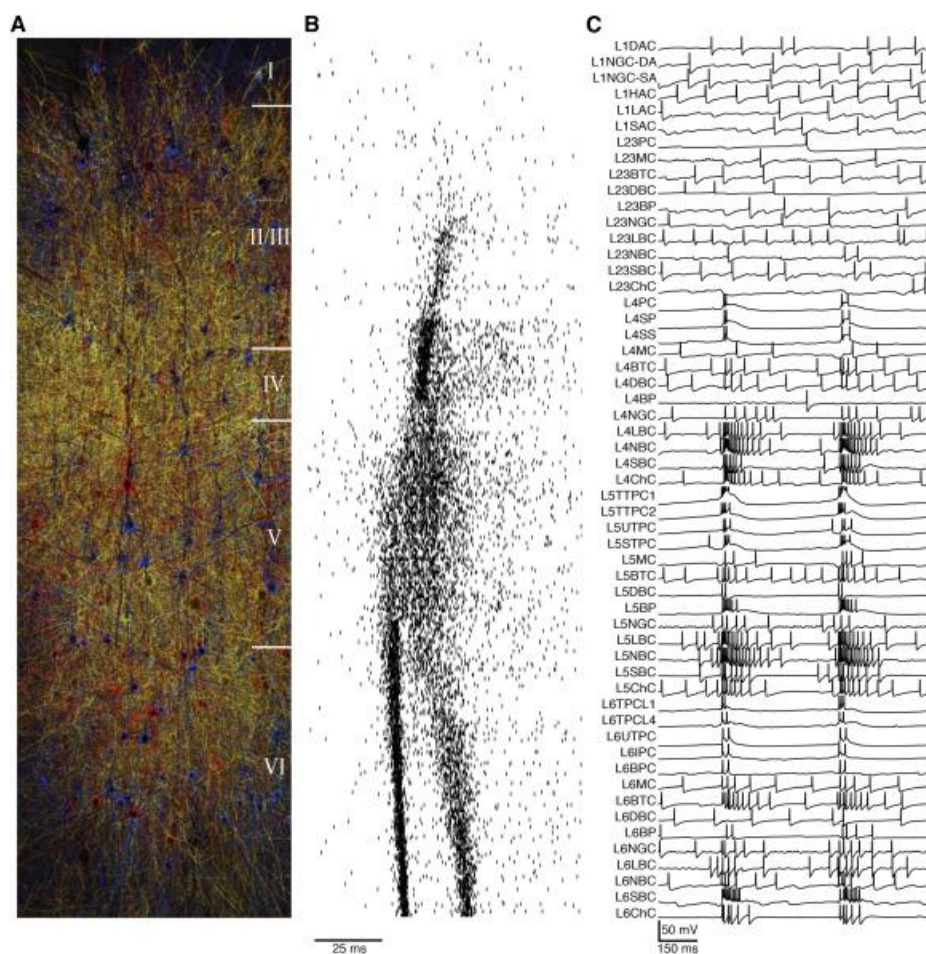


Рисунок 3.4 - неокортикальна колонка, при тонічній деполяризації. (А) Моделювання спонтанної активності при якій окремі нейрони на різних рівнях деполяризації в мікросхемі пофарбовані відповідно до теплової картою де гіперполяризований, деполяризований та спайк відповідають синьому, червоному та білому кольорам. (В) Растерограма випадково обраних нейронів для кожного m-типу. (С) Запис напруги для кожного з 55 m-типів під час спонтанної активності в мікросхемі (скорочені до -30 мВ). [1]

Також на Рис. 3.5 зображено як 7 колонок зі 139834 нейронами впродовж 10000мс симуляції, відтворювали коливальні сплески (~ 1 Гц).

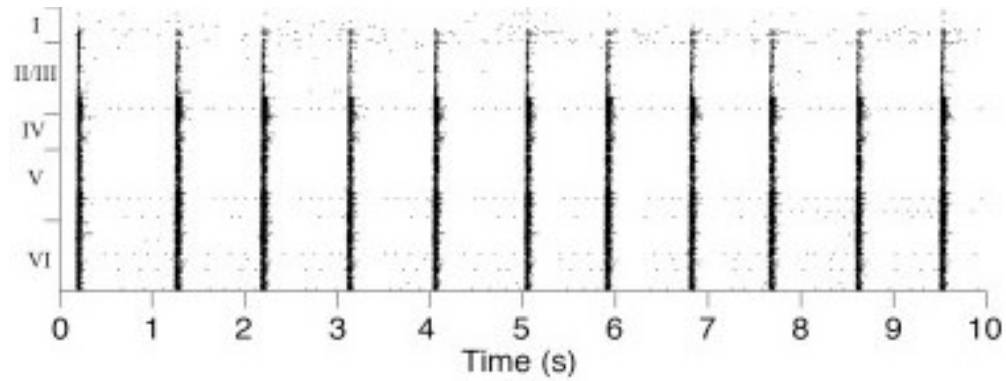


Рис. (3.5) Синхронний стан під час спонтанної активності.

3.3.3 Результати симуляції в зменшеному масштабі

Були проведені 2 симуляції для двох різних масштабів протягом 3000мс. Для 4161 нейронів час затрачений на обчислення склав 33 години 26 хвилин, а для 1442 склав 10 годин 17 хвилин. Для проведення симуляції, був створений програмний код на Python, який дозволяв розпаралелити процес симуляції в хмарі GoogleCloud (12 віртуальних ядра та 78Гб ОЗУ) використовуючи бібліотеку OpenMPI. Результатом симуляції був запис мембранного потенціалу кожного нейрону. На Рис. 3.6 зображено результат симуляції, а саме моменти виникнення потенціалу дії у нейронів. Варто зазначити що в даній симуляції використовується поріг тонічної деполяризації в 100%.

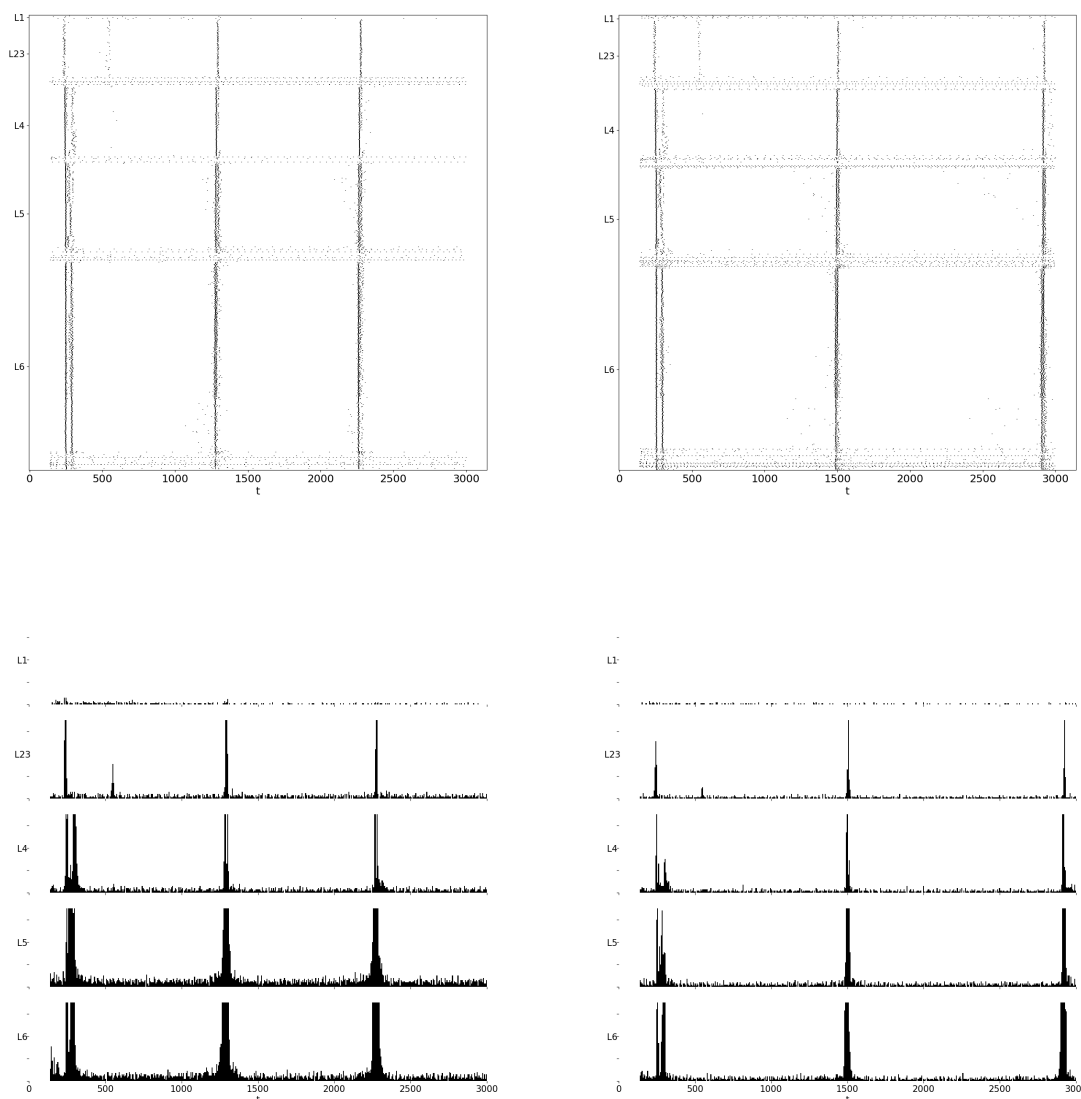


Рисунок 3.6 - результат симуляції всіх змодельованих нейронів. Згори - растрограма, знизу – гістограма. Зліва зображено результати для 15% колонки, справа для 5%.

При таких умовах спостерігається синхронна активність колонку, з частотою 1 – 1.5 Гц. Схожі результати мала команда BVP.

Більш детально зображено що відбувається під час синхронної активності для 15% та 5% колонки на Рис. 3.7, 3.8, 3.9. При першій синхронній активності, патерн поведінки нейронів (L5->L6->L4->L23->L6) не повторюється але при

другій та третій синхронній активності він набуває схожих обрисів. Особливо це добре видно на Рис 3.9, який показує відносну кількість збуджених нейронів на кожний шар, під час синхронної активності.

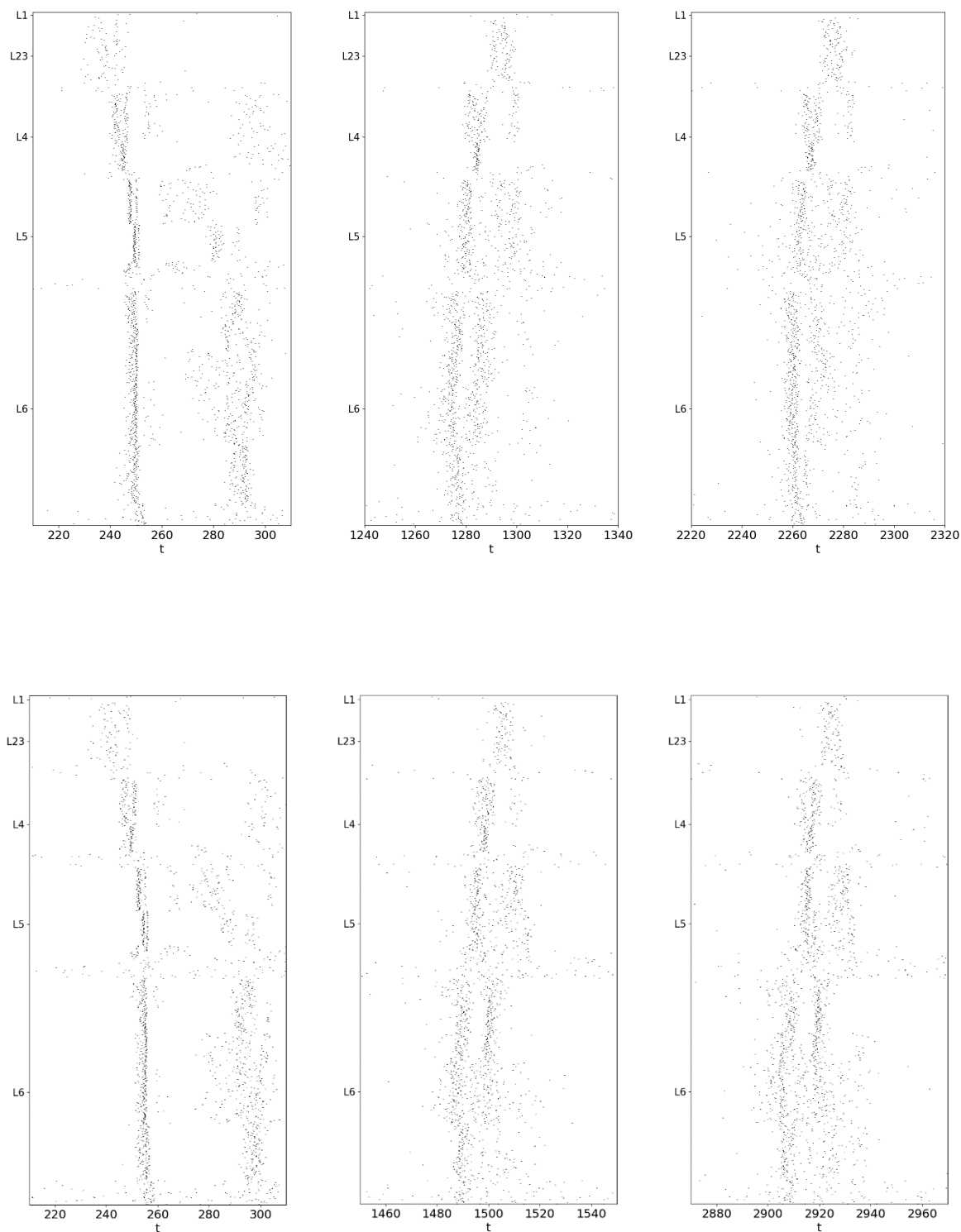


Рисунок 3.7 - растерограма нейронів для 15% колонки (згори), та для 5% колонки (знизу) - під час першої(зліва), другої (в центрі) та третьої(справа) синхронної активності.

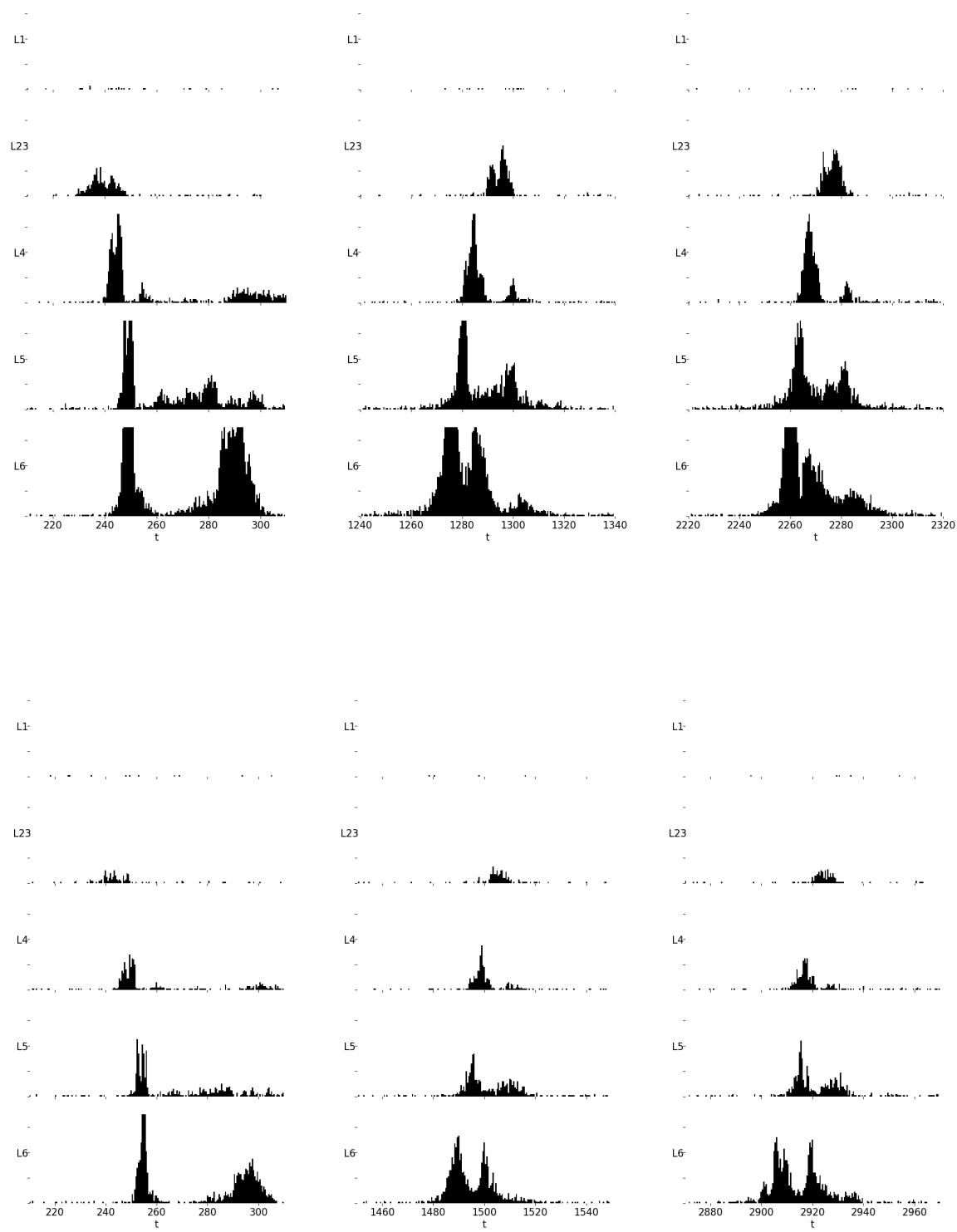
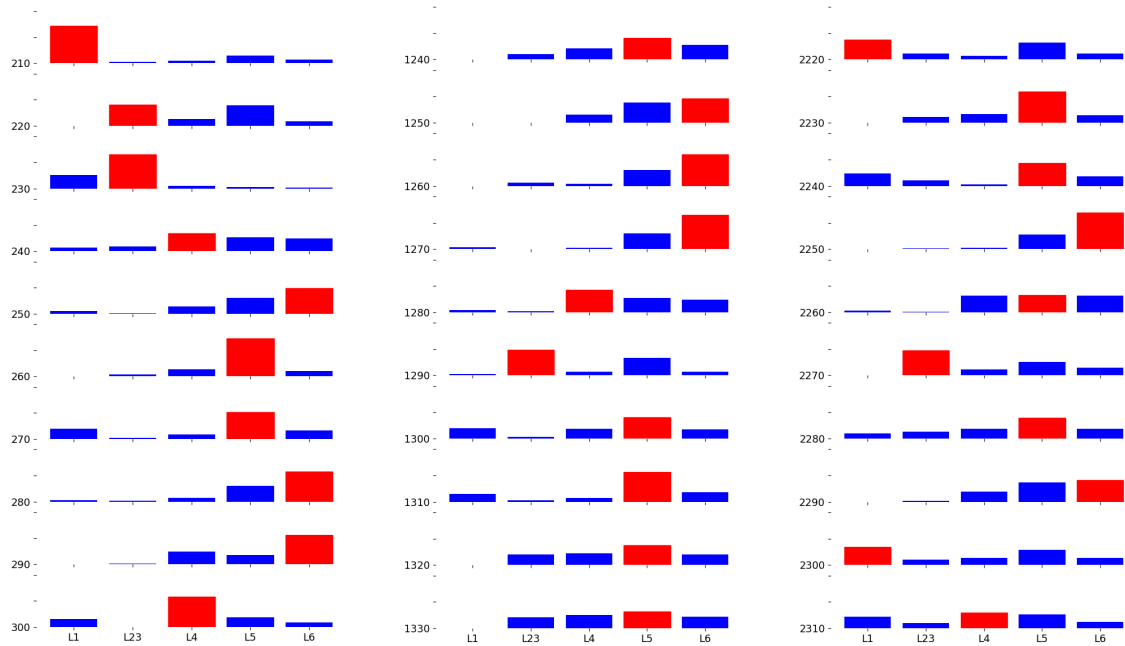


Рисунок 3.8 - гістограма нейронів для 15% колонки (згори), та для 5% колонки (знизу) - під час першої(зліва), другої (в центрі) та третьої(справа) синхронної активності для 15% колонки.



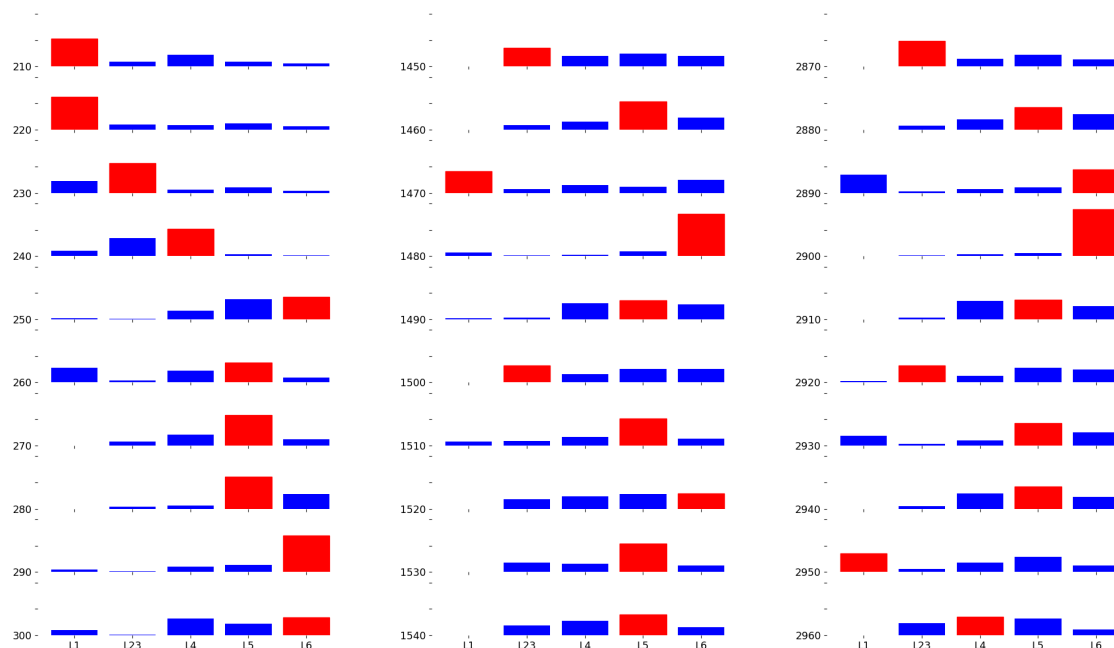


Рисунок 3.9 - гістограма яка показує розвиток патерну активності нейронів (згори для 15% колонки, знизу для 5% колонки) для кожного шару під час першої(зліва), другої (в центрі) та третьої(справа) синхронної активності. Червоним зображено найбільшу відносну кількість збуджуючих нейронів в шарі.

Якщо порівняти результати моделювання для колонок різного масштабу, то добре видно що, частота синхронної активності в 15% колонці є більш стабільно й складає ~ 1 Гц, але для 5 % колонки вона не є такою стабільною, й складає ($\sim 1.2-1.4$ Гц).

Висновок до 3-го розділу

Інформація в даному розділі дозволяє нам зробити такі висновки:

- 1) З даних які знаходяться у відкритому доступі можна змодельовати неокортикальну колонку.
- 2) Проведення симуляції в хмарі дозволяє розширити доступність самого процесу симуляції кортикальної колонки.
- 3) Можна змодельовати зменшену колонку й спостерігати патерн активності який був присутній в результатах проекту Blue Brain.
- 4) Синхронна активність була присутня в зменшених колонках.
- 5) Частота синхронної активності в колонках різного розміру була різною.

ВИСНОВОК

В даній роботі було проведено дослідження ідеї зменшення розмірності реконструкції неокортикальної колонки використовуючи комп'ютерне моделювання. При першому порівнянні результатів зменшеної реконструкції з результатами команди Blue Brain, можна стверджувати що ідея має право на життя, але потребує більш детального вивчення та порівняння експериментів.

Неокортикальна реконструкція, під час синхронної активності, демонструвала схожі результати в порівнянні зі статтею [1], а саме частоту синхронної активності, для колонки зі 1422 нейронів частота була вищою. В той же час, при більш детальному огляді поведінки нейронів, патерн який спостерігала команда Blue Brain, можна було виявити лише під час другої та третьої фази активності. Але варто зазначити, що для реконструкції, команда Blue Brain використовувала 7 неокортикальних колонок, які містили приблизно 139834 нейронів, а зменшені реконструкції – 4161 та 1422 нейронів.

Якщо в зменшеному масштабі відтворюються результати що спостерігались й при збільшеному масштабі, то це дасть підґрунтя для подальшого пошуку відповідей на запитання - а чому так? Чому в мозку колонка складає таку кількість нейронів? Якщо можна працювати/досліджувати зменшену модель – то які границі в цієї зменшеної моделі?

Я рекомендую використати результати дослідження як основоположну ідею для проведення більшої кількості порівняльних експериментів між реконструкціями різних масштабів(*in silico*), та біологічними (*in vitro*, *in vivo*) дослідженнями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry/H Markram [and other], Cell, 8 october 2015, 524 p.
- 2 Society for Neuroscience 2017, [Електронний ресурс] brainfacts.org
- 3 Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex/ Vernon B. Mountcastle, J Neurophysiology 1957, 408 p.
- 4 The columnar organization of the neocortex/ Vernon B. Mountcastle, Brain. 1997, 120 p.
- 5 Основы нейрофизиологии/ Шульговский В. В., М.: Аспект Пресс, 2000. с. 277 с.
- 6 Neuronal Dynamics/ Wulfram Gerstner, Werner M. Kistler, Richard Naud and Liam Paninski, Cambridge University Press, 22 September 2014, 590 p.
- 7 A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve/Hodgkin A.L., Huxley A.F., The Journal of Physiology August 1952, 594 p.
- 8 Физиология: биопотенциалы и электрическая активность клеток/Балезина О. П., Москва "Издательство Юрайт" 2017, 165 с.
- 9 The NEURON Book/Nicholas T., Michael L., Cambridge University Press 23 July 2009, 480 p.
- 10 From Neuron to Brain/John, G. Nicholls and other, Oxford University Press 2011 768 p.
- 11 The book of genesis/J. M. Bower, D. Beeman, Springer, New York 1998, 371 p.